

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie,
Lehrstuhl für vaskuläre Neurologie,
Demenz und Altersforschung / NeuroScienceLab

**Kognitive Leistungsveränderung bei Patienten mit chronischer
Nierenerkrankung in Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren
und Erkrankungen in einer 2-Jahres-Längsschnittuntersuchung**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Olga Todica
aus Chisinau, Republik Moldau
2017

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. D. Hermann

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. phil. B. W. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Mai 2018

Die vorliegende Dissertation basiert zum Teil auf folgenden Publikationen:

Seidel, U.K., Gronewold, J., Volsek, M., Todica, O., Kribben, A., Bruck, H., Hermann, D.M. (2013): The prevalence, severity, and association with HbA1c and fibrinogen of cognitive impairment in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 85, 693-702.

Gronewold, J., Todica, O., Seidel, U.K., Volsek, M., Kribben, A., Bruck, H., Hermann, D.M. (2016): Cognitive performance is highly stable over a 2-year-follow-up in chronic kidney disease patients in a dedicated medical environment. *PLoS One* 11, e0166530, Online-Publikation.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166530>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Aufbau und Funktion der Niere	6
1.2	Chronische Nierenerkrankung.....	9
1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen bei chronischer Nierenerkrankung	12
1.4	Chronische Nierenerkrankung und kognitive Leistung	12
1.4.1	Querschnittsstudien	13
1.4.2	Längsschnittstudien	16
1.5	Wechselwirkungen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen und kognitiven Defiziten bei chronischer Nierenerkrankung	22
1.6	Fragestellungen und Hypothesen	24
2	Material und Methoden	25
2.1	Studienkohorte	25
2.2	Datenerhebung	28
2.2.1	Medizinische und soziodemographische Anamnese, körperliche Untersuchung, Labortests, nicht-invasive apparative Untersuchungen	28
2.2.2	Neuropsychologische Untersuchung	30
2.2.2.1	Wechsler Memory Scale.....	30
2.2.2.2	Trail Making Test	31
2.2.2.3	Farb-Wort-Interferenztest	32
2.2.2.4	Regensburger Wortflüssigkeits-Test.....	32
2.2.2.5	Complex Figure Test	33
2.2.2.6	Hospital Anxiety and Depression Scale	34
2.3	Datenaufbereitung.....	34
2.4	Statistische Analysen	35
3	Ergebnisse	38
3.1	Studienkohorte	38
3.2	Medizinische Parameter bei Baseline und ihre Veränderung innerhalb des 2-Jahres-Follow-ups	41
3.3	Globale kognitive Leistung und kognitive Bereiche bei Baseline und ihre Veränderung innerhalb des 2-Jahres-Follow-ups	41

3.4 Prädiktoren für Veränderung der globalen kognitiven Leistung.....	47
3.5 Prädiktoren für Veränderungen in kognitiven Bereichen	51
4 Diskussion	54
Zusammenfassung.....	61
Literaturverzeichnis	62
Anhang.....	69

1 Einleitung

Kognitive Defizite weisen eine hohe Prävalenz bei älteren Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (Englisch: chronic kidney disease, CKD) auf (Hermann et al., 2014). Oft werden die Symptome kognitiver Leistungsabnahme im klinischen Alltag jedoch vernachlässigt, weil die internistische Krankheitsmanifestation und Therapie im Vordergrund stehen. Intakte kognitive Leistungen sind notwendig, um den Alltag mit einer chronischen Erkrankung erfolgreich zu bewältigen. Kognitive Einschränkungen haben außerdem eine negative Auswirkung auf Lebenszufriedenheit und -qualität der Patienten mit CKD (Seidel et al., 2014). Patienten mit CKD weisen eine Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen auf, welche ihrerseits mit kognitiven Leistungen assoziiert sind (Kurella Tamura, Xie et al., 2011). Bislang gibt es jedoch keine eindeutigen Erkenntnisse darüber, wie kognitive Leistung, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen im zeitlichen Verlauf bei CKD-Patienten miteinander verbunden sind. Diese Erkenntnisse sind für eine erfolgreiche Therapie und Lebensqualität der CKD-Patienten von großer Bedeutung.

1.1 Aufbau und Funktion der Niere

Die Niere ist ein sehr komplex aufgebautes Ausscheidungsorgan des Menschen, das für die Kontrolle des Volumenhaushaltes im Körper, Elektrolytzusammensetzung sowie für die Elimination der Stoffwechselprodukte und exogen zugeführter Giftstoffe zuständig ist. Sie beeinflusst Blutdruck und Knochenmineralisierung und erfüllt lebensnotwendige endokrine Funktionen (Lang, 2010; Schweda et al., 2014).

Die Nieren sind bohnenförmig. Eine Niere ist im Mittel ca. 12 x 6 x 4 cm groß und 120-300 g schwer. Sie liegen außerhalb der eigentlichen Bauchhöhle beidseits der Wirbelsäule. Die Nieren sind von einer Bindegewebskapsel (Capsula renalis) umgeben (siehe Abbildung 1). Jede Niere besteht aus der dunklen Nierenrinde (Cortex), dem blasseren Nierenmark (Medulla) und dem Nierenbecken (Pelvis renalis) (Schweda et al., 2014). Die Nieren werden durch die Nierenarterie (Arteria renalis), die direkt aus der Bauchaorta (Aorta abdominalis) entspringt, versorgt. Das Blut aus der Arteria renalis gelangt über die Arteria interlobaris und die Arteria arcuata zu der Arteria interlobularis und wird weiter in die afferenten Arteriolen (Vasa afferens) geleitet. Die afferenten Arteriolen teilen sich im Glomerulus in viele

parallele Gefäßschlingen, die in die efferenten Arteriolen (Vasa efferens) münden. Die efferenten Arteriolen zweigen sich erneut in peritubuläre Kapillaren, die Tubuli und Nierenrinde versorgen, und in Vasa recta, die Nierenmark versorgen. Der Abfluss des venösen Blutes erfolgt pro Seite über Vena interlobularis, Vena arcuata und Vena interlobaris, die sich zur Nierenvene (Vena renalis) vereinigen. Die Nieren sind – bezogen auf ihr Gewicht (0,4% des Körpergewichtes) - die bestdurchblutesten Organe des Körpers. Ungefähr 1 Liter Blut/min (20% des Herzminutenvolumens) fließt durch die Nieren. Diese hohe Durchblutung (vor allem der Nierenrinde) ist die Grundlage für die hohe Klärfunktion der Niere (Lang, 2010; Schweda et al., 2014).

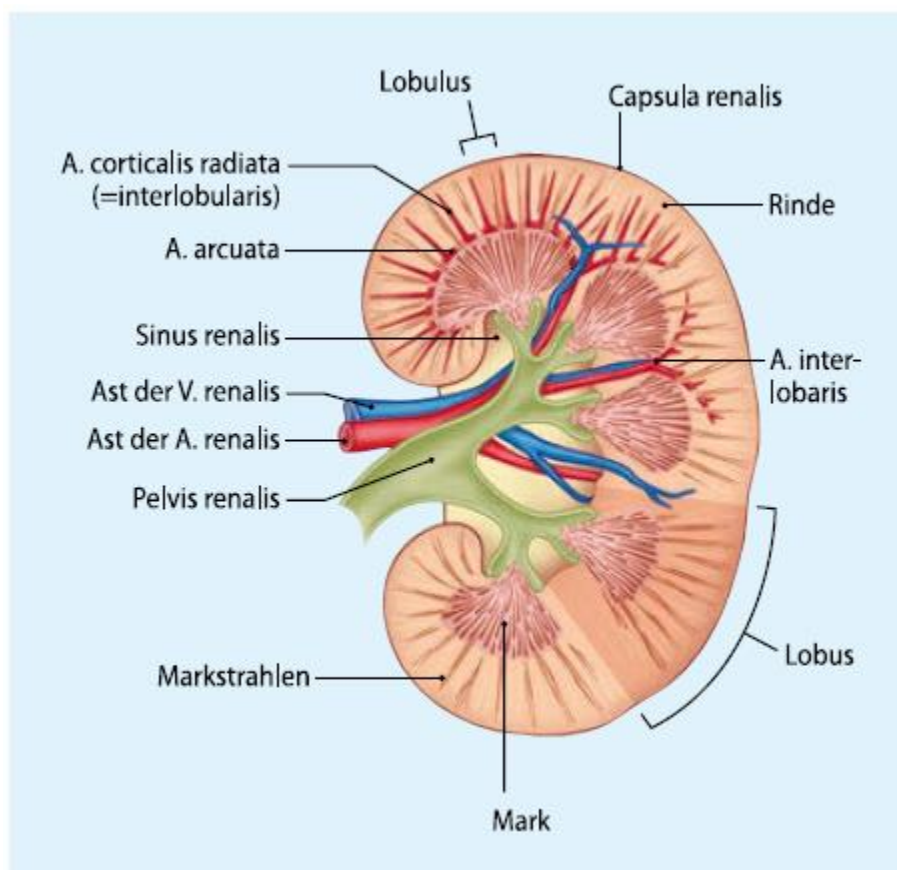


Abbildung 1 Querschnitt durch Niere. Aufbau, Gefäßversorgung (aus Schweda et al., 2014)

Die kleinste funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Die Nieren enthalten ca. 2 Mio. Nephrone. Sie bestehen jeweils aus einem Glomerulum, das in der Nierenrinde liegt, und dem nachgeschalteten Tubulussystem (siehe Abbildung 2). Die Glomeruli bilden einen Filter, in dem durch das Abfiltern der Plasmaflüssigkeit der Primärharn entsteht. Im Tubulussystem wird aus dem Primärharn durch

Resorptions- und Sekretionsprozesse der Urin gebildet. Das Tubulussystem besteht aus dem proximalen Tubulus, der Henle-Schleife und dem distalen Tubulus. Im proximalen Tubulus werden mittel- und hochmolekulare Proteine resorbiert. Die Henle-Schleife leitet die Tubulusflüssigkeit von der Nierenrinde in das Nierenmark und wieder zurück zum Glomerulum desselben Nephrons. Die Tubulusflüssigkeit wird über den distalen Tubulus in das Verbindungsstück in der Nierenrinde zum Sammelrohr und weiter zum Nierenbecken geleitet (Lang, 2010; Schweda et al., 2014).

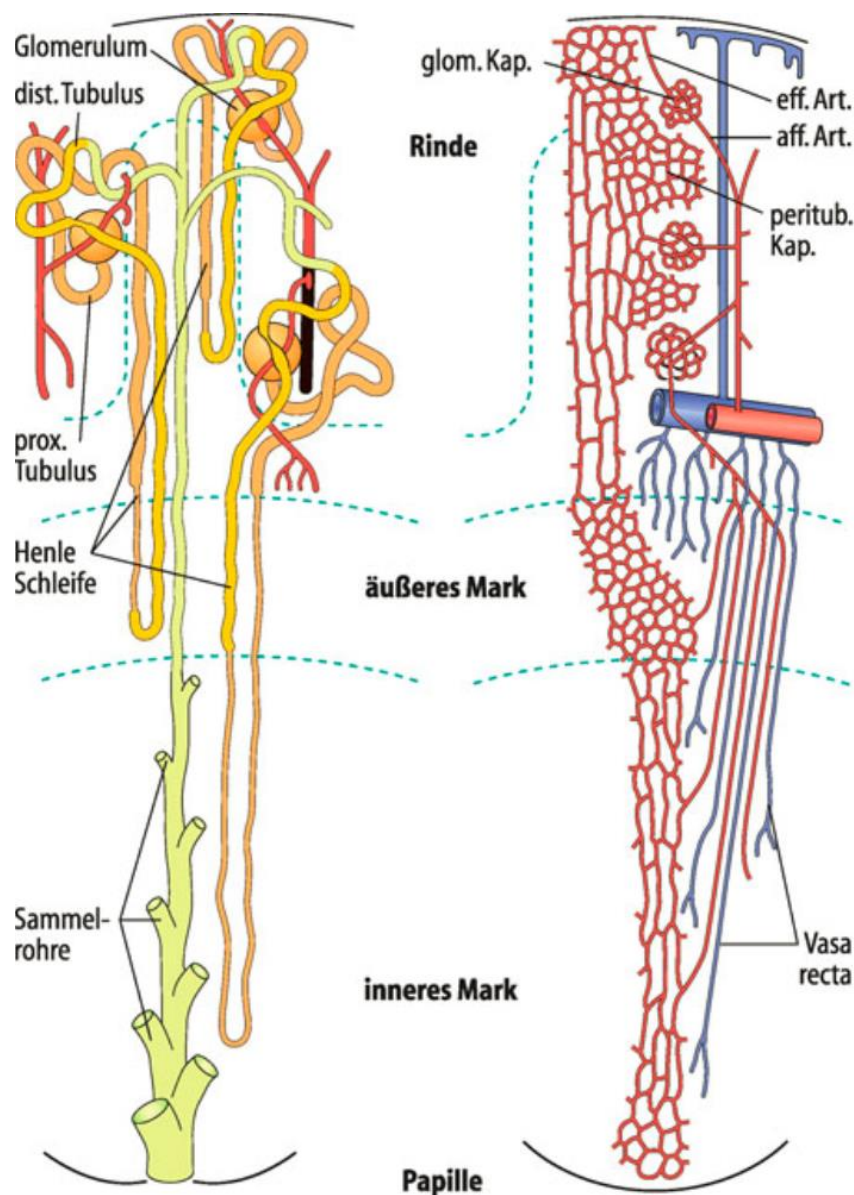


Abbildung 2 Strukturelle Organisation der Niere. Links sind drei Nephronen und das Sammelrohrsystem dargestellt. Rechts ist die Anordnung der Gefäße dargestellt (aus Lang, 2010)

Die glomeruläre Filtrationsrate (Englisch: glomerular filtration rate, GFR) ist ein zentraler Parameter für die Beschreibung der Nierenfunktion. Die GFR gibt das Volumen des gebildeten Primärharns pro Zeiteinheit an. Beim Menschen mit einer intakten Nierenfunktion beträgt die GFR ca. 120 ml/min (d.h. in den Glomeruli beider Nieren werden 120 ml Primärharn pro Minute aus dem Plasma abgefiltert). Dementsprechend wird das Verhältnis von GFR zu renalem Plasmafluss als Filtrationsfraktion bezeichnet (Schweda et al., 2014).

Der glomeruläre Filter kann aufgrund seiner selektiven Permeabilität nur durch Proteine passiert werden, die ein Molekulargewicht von < 20 kDa aufweisen und negativ geladen sind. Größere Proteine wie Albumin (Molekulargewicht = 65 kDa) können den glomerulären Filter nur bei seiner Schädigung passieren, z. B. bei Entzündungen des Glomerulum. Eine gestörte Funktion des glomerulären Filters kann zur Überschreitung der Resorptionskapazität für mittel- und hochmolekulare Proteine führen, es kommt zur glomerulären Proteinurie. Vor allem sind es Albumine, die nicht filtriert werden, weil sie relativ klein und stark negativ geladen sind. Sie werden als Markerproteine für glomeruläre Proteinurie bestimmt. Bei einer Schädigung im Tubulussystem kommt es zur tubulären Proteinurie. Die normalerweise filtrierten Proteine werden dabei ausgeschieden. Das klassische Markerprotein für tubuläre Proteinurie ist $\alpha 1$ -Mikroglobulin. Physiologischerweise wird es filtriert und im proximalen Tubulus rückresorbiert. Bei tubulärer Schädigung ist seine Konzentration im Urin erhöht (Lang, 2010; Schweda et al., 2014; Segerer & Wanner, 2014a).

1.2 Chronische Nierenerkrankung

CKD ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, deren Bedeutung weiter zunimmt. Ihre Prävalenz wird bei älteren Personen (≥ 64 Jahre) auf 23,4 - 35,8% geschätzt (Zhang & Rothenbacher, 2008). CKD wird von der National Kidney Foundation (2002) je nach Vorhandensein einer Nierenschädigung und dem Niveau der Nierenfunktion (reduzierte glomeruläre Funktionsrate unter 60 ml/min/1,73 m² für mind. 3 Monate) definiert. Unter Nierenschädigung werden pathologische Abweichungen von Normwerten oder Vorhandensein von pathologischen Markern verstanden, die mittels Blut-, Urintests oder bildgebender Verfahren festgestellt werden. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wird die glomeruläre Filtrationsrate erfasst (Segerer & Wanner, 2014a). Die Normwerte liegen für Frauen bei 75 - 125

ml/min/1,73 m² Körperoberfläche, für Männer bei 97-140 ml/min/1,73 m². Ab dem ca. 20. Lebensjahr nimmt die GFR physiologischerweise ca. 5% pro Dekade ab. Die GFR ergibt sich rechnerisch aus folgender Formel (Segerer & Wanner, 2014a):

$$GFR \left(\frac{ml}{min} \right) = U \left(\frac{g}{l} \right) \times U_{Vol} (ml) \times 1,73m^2 \div V \left(\frac{g}{l} \right) \times Zeit(min) \times KO(m^2)$$

U = Konzentration der filtrierte Substanz im Urin

U_{Vol} = Urinvolumen (meist 24 h Sammenurin)

V = Konzentration der filtrierte Substanz im Serum

KO = Körperoberfläche

Es gibt unterschiedliche Substanzen bzw. Marker, die als Grundlage für die GFR-Messung verwendet werden können. Kreatinin ist hierfür jedoch am besten geeignet. Es handelt sich um ein endogenes Abbauprodukt aus dem Muskel, das frei glomerulär filtrierte und tubulär nicht rückresorbierte wird. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Kreatinin jedoch im proximalen Tubulus sezerniert werden, sodass die auf dieser Basis berechnete GFR überschätzt wird. Zu einer genaueren Berechnung der Kreatinin-Clearance müsste man das Serumkreatinin im Blut sowie Kreatininausscheidung im Sammelurin bestimmen. Dies ist jedoch sehr aufwendig (Segerer & Wanner, 2014a). Aus diesem Grund wurden weitere Formeln zur Abschätzung der GFR entwickelt. Früher war die Cockcroft-Gault-Formel verbreitet (Thomas & Thomas, 2010):

$$C_{Kr} (ml \times min^{-1}) = (140 - Alter[Jahre]) \times (S_{Kr}[mg \times dl^{-1}])^{-1} \times (KG[kg] \times [72]^{-1})$$

Korrekturfaktor: für Frauen $\times 0,85$

C_{Kr} = Kreatinin – Clearance

S_{Kr} = Serumkreatinin

KG = Körpergewicht

Mit der Cockcroft-Gault-Formel werden jedoch zu hohe Clearance-Werte geschätzt, weil die tubuläre Kreatininsekretion nicht berücksichtigt wird. Eine der

aktuell am meisten verwendeten Formeln zur Bestimmung von geschätzter GFR (Englisch: estimated GFR, eGFR) ist die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - Formel, die an Patienten mit CKD entwickelt wurde, um den Einfluss von proteinarmer Kost sowie des Blutdruckes auf Veränderungen der GFR zu untersuchen (Thomas & Thomas, 2010):

$$eGFR (ml \times min^{-1} \times [1,73 m^2]^{-1}) \\ = 175 \times (S_{Kr} \text{ standardisiert } [mg \times dl^{-1}])^{-1,154} \times (Alter [Jahre])^{-0,203}$$

Korrekturfaktoren: für Frauen $\times 0,742$, für Patienten mit schwarzer Hautfarbe $\times 1,18$

S_{Kr} = Serumkreatinin

Auf Basis von GFR-Werten wird von der Arbeitsgruppe der amerikanischen National Kidney Foundation (2002) „Kidney Disease Outcome Quality Initiative“ (K/DOQI) eine Klassifikation der CKD empfohlen, die in Tabelle 1 aufgeführt ist.

Tabelle 1 Stadien chronischer Nierenerkrankung, modifiziert nach Kriterien „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification“ (National Kidney Foundation, 2002)

GFR-Werte (ml/min/1,73 m ²)	Bezeichnung	Stadium
≥ 90	Nierenschädigung mit normalen oder erhöhten GFR-Werten	1
60 - 89	Nierenschädigung mit leichter GFR-Abnahme	2
30 - 59	Mittelgradige GFR-Abnahme	3
15 - 29	Hochgradige GFR-Abnahme	4
< 15	Endstadium CKD, nicht dialysepflichtig	5
	Endstadium CKD, dialysepflichtig	5D

Alternativ zum eGFR-Wert kann die Quantifizierung der Proteinurie mittels eines Quotienten aus Proteinmenge in g/g Kreatinin bestimmt werden (Protein/Kreatinin-Quotient). Hierfür reicht eine Probe Spontanurin (Segerer & Wanner, 2014a).

1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen bei chronischer Nierenerkrankung

CKD ist mit einer Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen assoziiert (Schiffrin et al., 2007). Diese Beziehung ist reziprok. Einerseits fördert CKD die Entstehung und / oder Aggravation von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen (wie Bluthochdruck und Dyslipidämie) - andererseits tragen die kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen zur Progression der CKD bei. So ist die diabetische Nephropathie als Beispiel die wichtigste Ursache der Nierenerkrankung in entwickelten Industrieländern. Zusammengefasst stellen Hypertension, Dyslipidämie und Diabetes führende Risikofaktoren für die Entwicklung endothelialer Dysfunktion und ein Fortschreiten von Arteriosklerose dar. Entzündungsmediatoren werden gehäuft freigesetzt und aktivieren das Renin-Angiotensin-System bei CKD, sodass mittels erhöhter Produktion von reaktiven Sauerstoff-Spezies ein Fortschreiten von Arteriosklerose bei CKD beobachtet wird. Als Resultat dieser Prozesse nehmen fördernde Faktoren für die Arteriosklerose zu, gleichzeitig nehmen inhibitorische Faktoren ab. Zunehmende Arteriosklerose führt zu erhöhter Inzidenz koronarer arterieller Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und peripheren arteriellen Erkrankungen. Als Konsequenz nimmt die Morbidität und Mortalität infolge kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten zu. Gemäß den bislang publizierten Studienergebnissen sterben ca. 50% der Patienten im CKD-Endstadium aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (Foley et al., 1998).

1.4 Chronische Nierenerkrankung und kognitive Leistung

CKD ist häufig mit kognitiven Defiziten assoziiert (Hermann et al., 2014). Laut aktuellen Studien weisen 17% bis 50% aller CKD-Patienten Defizite in den kognitiven Bereichen Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache und Rechenfähigkeit auf (Kurella et al., 2004; Thornton et al., 2007; Nulsen et al., 2008; Abdel-Kader et al., 2010). Diese Defizite sind mit dem Ausmaß der CKD assoziiert. Bei dialysepflichtigen CKD-Patienten sind sogar über 85% von kognitiven Störungen betroffen (Murray et al., 2006).

1.4.1 Querschnittsstudien

Bislang veröffentlichte Querschnittsstudien zeigten weitgehend kongruent, dass ein niedriger eGFR-Wert als quantitativer Ausdruck des CKD-Schwergrades mit kognitiven Beeinträchtigungen zusätzlich zu demographischen Faktoren, kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen assoziiert war (Hermann et al., 2014). So wiesen Tsai et al. (2010) in einem aus weiblichen Studienteilnehmerinnen bestehenden Kollektiv (Alter = $47,6 \pm 4,1$ Jahre, CKD-Stadium 3) im Vergleich zu einer aus 192 Probandinnen bestehenden Kontrollgruppe (Alter = $47,5 \pm 4,0$ Jahre, CKD-Stadium 2 oder weniger) eine signifikant schlechtere Leistung im Gedächtnisbereich nach. Yaffe et al. (2010) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis für mehrere kognitive Bereiche. Sie untersuchten ein umfangreiches Patientenkollektiv bestehend aus älteren männlichen und weiblichen Probanden ($N = 825$, Alter = $64,9 \pm 5,6$ Jahre) im Rahmen der „Chronic Renal Insufficiency Cohort Study“ und fanden heraus, dass Patienten im fortgeschrittenen CKD-Stadium ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Vergleich zu den Patienten in den leichten bis mittelschweren Stadien ($\text{eGFR} = 45\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in der globalen kognitiven Leistung sowie in einzelnen kognitiven Bereichen (Benennen, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, verzögertes Wiedergeben) stärker kognitiv beeinträchtigt waren. In einer bevölkerungsbasierten Studie mit 923 Teilnehmern (davon $N = 142$ Probanden mit $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Alter = $68,5 \pm 11,6$ Jahre) zeigten Elias et al. (2009), dass die globale kognitive Leistung und einige spezifische kognitive Bereiche (visuoräumliche Organisation und Gedächtnis, Scanning und Tracking) bereits im mittleren CKD-Stadium (durchschnittliche $\text{eGFR} = 49,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) beeinträchtigt waren. In einer umfangreichen repräsentativen Kohorte ($N = 4849$) im Rahmen des „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES III) zeigten Hailpern et al. (2007), dass die kognitive Leistung auch bei jüngeren Patienten mit CKD beeinträchtigt war. So wurde hier eine Assoziation zwischen mittelgradiger CKD-Ausprägung (operationalisiert als $\text{eGFR} = 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei Probanden im Alter von 20 bis 59 Jahren und signifikant schlechterer Leistung im Bereich der visuellen Aufmerksamkeit sowie des Lernens/ der Konzentration gezeigt.

Die neuropsychologischen Defizite bei CKD ähneln dem klinischen Bild der kognitiven Störungen bei zerebraler Mikroangiopathie (Hermann et al., 2014). Die

typischen kognitiven Veränderungen sind hierbei Defizite der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Exekutivfunktionen sowie Gedächtnisstörungen (Jellinger, 2007; Moorhouse & Rockwood, 2008). Als Folge zerebraler Mikroangiopathie ist die regionale zerebrale Durchblutung chronisch gestört, insbesondere im Bereich der seitlichen Ventrikel sowie in den tiefen Regionen der weißen Hirnsubstanz (Bastos-Leite et al., 2008). Diese chronische Unterversorgung verursacht u. a. Schädigungen der axonalen Verbindungen und Demyelinisierung in den subkortikalen und kortikalen Strukturen (Jellinger, 2007). Als Ausdruck dieser Veränderungen stellt man Hyperintensitäten der weißen Substanz in T2-gewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie-Aufnahmen (MRT) oder Hypodensitäten in computertomographischen (CT) Untersuchungen fest. So zeigten Khatri et al. (2007) in der bevölkerungsbasierten nordamerikanischen „Northern Manhattan Study“ (N = 615, Alter = 70 ± 7 Jahre), dass der Zusammenhang zwischen niedrigen eGFR-Werten ($15-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und erhöhten T2-gewichteten Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz auch nach der Anpassung von soziodemographischen und vaskulären Risikofaktoren erhalten blieb. In einer weiteren bevölkerungsbasierten Studie, der „Rotterdam Scan“ Studie von Ikram et al. (2008), kamen die Autoren zu ähnlichen Ergebnissen. Probanden mit beeinträchtigter Nierenfunktion ($\text{GFR} = 18,23-45,57 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wiesen ein geringeres Volumen der tiefen weißen Hirnsubstanz sowie mehr Läsionen der weißen Substanz in zerebralen MRT-Analysen im Vergleich zu den Probanden mit höheren GFR-Werten ($64,27-98,25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) auf. Eine aktuelle Metaanalyse von 20 Studien von Vogels et al. (2012) zeigte, dass in den eingeschlossenen Querschnittsstudien niedrigere eGFR-Werte mit ischämischen Läsionen in der tiefen weißen Substanz, stillen Hirninfarkten sowie Hirnatrophie zusammenhingen.

Insgesamt ist es kritisch anzumerken, dass in den meisten Studien die Leistung von CKD-Patienten mit der Leistung von gesunden Probanden (ohne Manifestation von vergleichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen) oder mit in der Literatur vorhandenen Normwerten verglichen wurde (Hermann et al., 2014). Die Beeinträchtigungen, die auf CKD zurückgeführt werden, könnten auf diese Weise überschätzt werden, weil auch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen für sich genommen zu kognitiven Einschränkungen führen können (siehe Kapitel 1.3 für kardiovaskuläre

Risikofaktoren und Erkrankungen bei CKD). Des Weiteren sind die Befunde bezüglich kognitiver Defizite insofern inkonsistent, dass Beeinträchtigungen in unterschiedlichen kognitiven Bereichen berichtet wurden. Es wurden auch verschiedene neuropsychologische Verfahren eingesetzt, die unterschiedliche, ausgewählte kognitive Bereiche erfassten. Das Probandenalter war in den bisher publizierten Studien sehr heterogen, einige Probandenkollektive repräsentierten nur ein Geschlecht (z. B. Tsai et al., 2010).

In einer Querschnittsstudie, die von unserer Forschungsgruppe im Rahmen eines groß angelegten nephrologischen Projektes „New Tools for the Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease“ (NT^{CVD}) durchgeführt wurde, verglichen wir ein Patientenkollektiv bestehend aus 120 CKD-Patienten, die in der nephrologischen Klinik des Universitätsklinikum Essen rekrutiert wurden, mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 54 nierengesunden Probanden, die ähnliche kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen aufwiesen (Seidel et al., 2013). Alle Patienten wurden mit einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie, die aus zehn neuropsychologischen Tests bestand und in fünf kognitive Domänen aufgeteilt wurde, untersucht. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigten, dass CKD mit kognitiven Defiziten assoziiert war. Wir konnten zeigen, dass bei 19-39% der CKD-Patienten Defizite in mehreren kognitiven Bereichen wie Gedächtnis, Informationsverarbeitung, exekutive Funktionen, Sprache und visuokonstruktive Leistung auftraten. Hohes Alter, hohe Glukohämoglobin- (Englisch: glycated hemoglobin type A1c, HbA1c) sowie hohe Fibrinogen-Werte im Blut konnten kognitive Defizite am besten vorhersagen, was die Bedeutung einer insuffizienten Blutzuckereinstellung bzw. -überwachung sowie von Entzündungsprozessen bei der Entwicklung kognitiver Defizite bei CKD-Patienten in den Vordergrund stellte. Die erfassten kognitiven Defizite waren bei CKD-Patienten jedoch nur gering ausgeprägt: Der Unterschied zwischen der Leistung der CKD-Patienten und Kontrollprobanden lag bei ca. 0,5 Standardabweichungen (SD). Unsere Beobachtungen bestätigten die aufgestellte Hypothese, dass beim Vergleich kognitiver Leistungen von CKD-Patienten mit der Leistung einer völlig gesunden Kontrollgruppe (ohne Manifestation von vergleichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen) kognitive Defizite überschätzt werden können. Querschnittsstudien zeigen bekanntlich eine Assoziation zwischen kognitiven Defiziten und CKD, sie können jedoch keine Aussage bezüglich des

kausalen Zusammenhanges zwischen den untersuchten Variablen machen. Zu diesem Zweck sind Längsschnittstudien unabdingbar.

1.4.2 Längsschnittstudien

In aktuellen Längsschnittstudien mit älteren Probanden wurden meist Screening-Verfahren (z. B. „Mini-Mental State Examination“, MMSE, Folstein et al., 1975), klinische Interviews oder telefonische Befragungen zur Erfassung kognitiver Leistung eingesetzt. Zudem handelte es sich in den meisten Fällen um bevölkerungsbasierte Studien, die nicht speziell CKD-Patienten untersuchten, sondern die Nierenfunktion in großen Probandenkollektiven anhand von eGFR-Werten oder Albumin/Kreatinin-Quotienten quantifizierten oder die CKD-Diagnose anamnestisch erfassten. Die zeitlichen Abstände zwischen den Untersuchungszeitpunkten waren zudem sehr unterschiedlich.

So wurden in einer repräsentativen Kohorte für die US-amerikanische Bevölkerung 2172 ältere Probanden (Durchschnittsalter = 71,5 Jahre) prospektiv durchschnittlich nach 2,9 Jahren untersucht („The Northern Manhattan Study“, Khatri et al., 2009). Der kognitive Status wurde mit einem telefonischen Interview erfasst. Die Nierenfunktion wurde mittels eGFR (MDRD-Formel), Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel) sowie Serumkreatinins bestimmt. Hier fanden die Autoren heraus, dass die beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von <60 ml/min und 60-90 ml/min) mit größerem kognitiven Abfall im Zusammenhang stand. Das Ergebnis war für alle drei Nierenparameter ähnlich. Kurella et al. (2005) untersuchten ältere Probanden (N = 3034, Alter = 74 ± 3 Jahre) im Rahmen der „Health, Aging, and Body Composition Study“ zum Initialzeitpunkt, 2 und 4 Jahre später mit einer modifizierten Version der MMSE (3MS). Innerhalb von 4 Jahren war der kognitive Abbau bei Patienten im fortgeschrittenen CKD-Stadium ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Vergleich zu den Patienten im früheren CKD-Stadium ($\text{eGFR} = 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ausgeprägter. Slinin et al. (2008) untersuchten 5529 ältere männliche Probanden (Alter = $73,6 \pm 5,9$ Jahre) prospektiv im Abstand von 5 Jahren. Kognitive Funktionen wurden ähnlich wie bei Kurella et al. (2005) mit 3MS sowie zusätzlich mit dem Trail Making Test B (als Maß für exekutive Funktionen) erfasst, die Nierenfunktion wurde anhand von eGFR quantifiziert. Die Autoren fanden eine unabhängige Assoziation zwischen einem leicht- und mittelgradigen CKD-Stadium

($\text{eGFR} = 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und Defiziten bei exekutiven Funktionen bei Baseline, jedoch keinen Zusammenhang zwischen CKD und einem erhöhten Risiko für eine globale kognitive Verschlechterung (Leistung bei 3MS). In einem weiteren Projekt ähnlichen Umfangs („Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in the Community of Ebersberg“, INVALIDE) wurde eine bevölkerungsbasierte Kohorte mit 3679 älteren Teilnehmern (Alter = 60-80 Jahre) von Etgen et al. (2009) untersucht. Die Baseline- sowie Follow-up-Erhebung kognitiver Defizite nach 2 Jahren erfolgte mittels eines Screening-Verfahrens („6-Item Cognitive Impairment Test“). Die Autoren berichteten über eine signifikante Assoziation zwischen dem mittel- und fortgeschrittenen CKD-Stadium (Kreatinin-Clearance berechnet mit Cockcroft-Gault-Formel von 45-59 bzw. $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei Baseline und der Entwicklung kognitiver Defizite nach 2 Jahren. In einer weiteren Studie fanden Feng et al. (2012) in einer bevölkerungsbasierten Kohorte älterer Studienteilnehmer ($N = 1315$, Alter = $65,6 \pm 7,2$ Jahre) im Rahmen der „Singapore Longitudinal Aging Study“ heraus, dass eine Abnahme der eGFR-Werte sowie CKD-Diagnose mit einem höheren Risiko für eine kognitive Leistungsabnahme (erfasst mit MMSE) innerhalb von 4 Jahren im Vergleich zu nierengesunden Probanden assoziiert war. Das Vorhandensein einer CKD-Diagnose war außerdem signifikant mit einem erhöhten Risiko funktioneller Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden.

In den aktuellen Studien wurden teilweise kontroverse Ergebnisse bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem Albumin und kognitiven Veränderungen berichtet. So fanden Jassal et al. (2010) in einer bevölkerungsbasierten Kohorte mit älteren Teilnehmern ($N = 1345$, Durchschnittsalter = 75 Jahre) eine Assoziation zwischen dem Baseline-Wert für Albuminurie (definiert als Albumin/Kreatinin-Quotient) und dem Abfall kognitiver Leistung (erfasst mit MMSE, Trail Making Test B, Wortflüssigkeitstest) im zeitlichen Verlauf nach durchschnittlich 6,6 Jahren. Dieser Zusammenhang galt ausschließlich für männliche Probanden und Albuminurie-Marker, nicht jedoch für Frauen und eGFR-Werte. Wang et al. (2010) berichteten dagegen über das Auftreten kognitiver Defizite bei ihren Studienteilnehmern ($N = 1243$, Alter = $58,8 \pm 9,6$ Jahre) nach 4 Jahren, das unabhängig von der Urinausscheidung des Albumins (Albumin/Kreatinin-Quotient) war. Die Inzidenz kognitiver Defizite (erfasst mit

MMSE) betrug in dieser Studie 5,3%. Das Risiko, kognitive Defizite im zeitlichen Verlauf zu entwickeln, war bei Probanden im leichten und mittelschweren CKD-Stadium ($\text{eGFR} = 60\text{--}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. $\text{eGFR} = 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) höher im Vergleich zu nierengesunden Probanden ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Helmer et al. (2011) untersuchten eine umfangreiche bevölkerungsbasierte Kohorte ($N = 7839$, Alter = $73,9 \pm 5,4$ Jahre) jährlich 7 Jahre lang. Die globale kognitive Funktion wurde mit der MMSE erfasst. Die Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen niedrigen eGFR-Werten bei Baseline und einem höheren Risiko für das Auftreten einer Demenz nach 7 Jahren feststellen. Allerdings war eine jährliche Abnahme der eGFR-Werte von $1,79 \pm 2,84 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ innerhalb der ersten 4 Jahren mit dem Auftreten einer Demenz mit vaskulärer Komponente assoziiert und in den nachfolgenden 3 Jahren bei einer jährlichen eGFR-Abnahme von $> 4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auch mit einer Abnahme globaler kognitiver Leistung assoziiert. Außerdem fanden die Autoren eine tendenziell signifikante Beziehung zwischen Albuminurie und dem Auftreten vaskulärer Demenz. Sie betonten somit eine wahrscheinliche Implikation vaskulärer Mechanismen. In einer weiteren Studie von Sajjad et al. (2012), die ausschließlich ein weibliches Probandenkollektiv untersuchte ($N = 1764$, Durchschnittsalter = 74 Jahre), fanden die Autoren eine Assoziation zwischen den Baseline-Werten für Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin (jedoch nicht für $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und dem kognitiven Abfall im zeitlichen Verlauf. Der kognitive Abbau bei Probanden mit einem höheren Albumin/Kreatinin-Quotienten ($\geq 5 \text{ mg/g}$) erfolgte zwei bis sieben Mal schneller als eine jährliche altersgerechte Leistungsminderung in allen erfassten kognitiven Bereichen. Die neuropsychologische Untersuchung wurde telefonisch durchgeführt und umfasste vier kognitive Bereiche (globale kognitive Leistung, verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis). In einer amerikanischen Studie größeren Umfangs „Reasons for Geographic and Racial Disparities in Stroke“ mit 19399 Teilnehmern (durchschnittliches Alter = 65,3 Jahre) von Kurella Tamura, Muntner et al. (2011) kamen die Autoren zu dem interessanten Schluss, dass Albuminurie und niedrige eGFR-Werte sich bei der Vorhersage des Auftretens kognitiver Defizite nach $3,8 \pm 1,5$ Jahren komplementär verhalten. Die kognitive Leistung wurde hier mit einem 6-Item-Screening mittels eines telefonischen Interviews

erfasst. Für die Beurteilung der Nierenschädigung wurde der urinbezogene Albumin/Kreatinin-Quotient sowie der eGFR-Wert gemessen.

Einige aktuelle Studien berücksichtigten die Beteiligung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen beim Zusammenhang zwischen CKD und kognitiven Defiziten. Die Ergebnisse waren hierbei nicht einheitlich. So kamen Sasaki et al. (2011) zu dem Ergebnis, dass das Auftreten einer Demenz nach 5 Jahren u. a. mit Dyslipidämie assoziiert war. Die Autoren untersuchten ein Kollektiv bestehend aus 497 Probanden (durchschnittliches Alter = 77 Jahre) im Rahmen der „The Tajiri Project Dementia Prevalence Study“. Die Demenzsymptome wurden hier mit einem klinischen Interview („Clinical Dementia Rating“) erfasst. CKD war signifikant mit der Inzidenz von Demenz nach 5 Jahren auch nach der Berücksichtigung von soziodemographischen (Alter, Geschlecht, Bildung) und kardiovaskulären (Hypertension, Diabetes, Dyslipidämie, ischämische Herzkrankheiten, Anämie) Faktoren assoziiert. Weng et al. (2012) untersuchten 125 ältere Probanden mit CKD (Alter = $78,1 \pm 3,6$ Jahre) aus einer taiwanischen Pflegeeinrichtung im zeitlichen Abstand von 3 Jahren. Die Probanden wurden auf Basis von eGFR-Werten bei Baseline ($\text{eGFR} \geq 49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $\text{eGFR} < 49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in zwei Gruppen aufgeteilt und bezüglich kognitiver Funktion bei Baseline und Follow-up miteinander verglichen. Die kognitive Leistung wurde mit MMSE und der „Clinical Dementia Rating“ Skala erfasst. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass hohes Alter und niedrige MMSE-Werte bei Baseline mit einer Abnahme kognitiver Funktionen bei Probanden mit niedrigen eGFR-Werten bei Baseline assoziiert waren. In der Probandengruppe mit höheren eGFR-Werten bei Baseline wurden niedrige MMSE-Werte und hohe Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Werte bei Baseline (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1, der im Zusammenhang mit Diabetes Mellitus steht und als relevanter kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt ist) als signifikante Einflussfaktoren für die Abnahme kognitiver Funktion von Baseline zu Follow-up identifiziert. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied bezüglich kognitiver Verschlechterung zwischen den beiden eGFR-Gruppen. In einer aktuelleren Studie von Darsie et al. (2014) wurde der Zusammenhang zwischen der Baseline-Nierenfunktion und der kognitiven Verschlechterung nach 6 Jahren nachgewiesen. Als Maß für die Nierenfunktion wurde der GFR-Wert auf der Basis von Cystatin-C-Konzentration berechnet. Für die Erhebung kognitiver Funktionen wurde der

modifizierter MMSE-Test (3MS) sowie der Zahlen-Symbol-Test eingesetzt. Die Untersuchungen fanden jährlich insgesamt sieben Mal statt. Zwischenzeitlich aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse und Hypertension hatten nur eine geringe Auswirkung auf die Beziehung zwischen der Nierenfunktion und der kognitiven Leistung. Ältere Probanden wiesen ein höheres Risiko für eine Verschlechterung kognitiver Funktionen auf. Somit nahmen die Autoren eine Rolle ischämischer Prozesse auf der Hirnebene, die unabhängig von Inflammation bei CKD zu einer Verschlechterung kognitiver Funktionen führen, an. In einer weiteren Studie von Barzilay et al. (2011) wurde ein sehr umfangreiches Probandenkollektiv untersucht. Die Autoren untersuchten 28384 Teilnehmer, welche kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes aufwiesen. Die kognitive Leistung wurde mit MMSE gemessen. Albuminausscheidung im Urin wurde als Maß für mikrovaskuläre Nierenerkrankung erfasst. Die Teilnehmer wurden zum Baseline-Termin sowie 5 Jahre später untersucht. Die Probanden, die zu Baseline Albuminurie aufwiesen, schnitten schlechter bei kognitiven Tests bei der Follow-up-Untersuchung im Vergleich zu den Probanden mit normaler Albuminausscheidung ab. Interessanterweise profitierten sie von einer Behandlung mit einem Angiotensin-Converting Enzym-Inhibitor und / oder mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker, sodass die Abnahme kognitiver Funktionen geringer ausfiel. Diese Befunde sprechen für die mikrovaskuläre Pathogenese der kognitiven Veränderungen bei Nierenschädigung.

Uns sind bislang lediglich zwei Studien bekannt, die zur Erfassung kognitiver Leistung und ihrer Veränderung im zeitlichen Verlauf eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie verwendeten. Zum einen handelt es sich um eine Studie von Buchman et al. (2009) mit 886 Patienten (Alter = $80,6 \pm 7,46$ Jahre), die im Rahmen eines prospektiv angelegten Projektes („Rush Memory and Aging Project“) durchgeführt wurde. Die Probanden wurden mit einer ausführlichen Testbatterie, die aus 19 einzelnen Testverfahren bestand, eingehend untersucht. Die Autoren zeigten, dass eine niedrige Baseline-Nierenfunktion (gemäß eGFR in drei Kategorien aufgeteilt: $<45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $>45 \text{ bis } <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit einer Abnahme der globalen kognitiven Leistung innerhalb der Follow-up-Periode von $3,4 \pm 1,4$ Jahren assoziiert war. Bezüglich der kognitiven Bereiche war eGFR mit den Veränderungen im episodischen, semantischen Gedächtnis sowie im

Arbeitsgedächtnis, jedoch nicht in der Wahrnehmungsgeschwindigkeit und visuoräumlichen Fähigkeiten assoziiert. Bei der zweiten Studie, die im Rahmen von „Maine-Syracuse Longitudinal Study“ von Davey et al. (2013) durchgeführt wurde, wurden 590 Probanden (Durchschnittsalter = 62 Jahre) mit einer aus 17 einzelnen Verfahren bestehenden Testbatterie untersucht. Die Autoren fanden im Gegensatz zu Buchman et al. (2009) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den eGFR-Werten zum Zeitpunkt der ersten Erhebung und Veränderungen der kognitiven Funktionen, sondern zwischen der Veränderung (Abnahme) der eGFR und dem Abfall der globalen kognitiven Leistung sowie zwei kognitiver Bereiche (verbales episodisches Gedächtnis und Ähnlichkeiten als Maß für verbales abstraktes Schlussfolgern) innerhalb von 5 Jahren.

Im Zusammenhang mit der potentiellen Rolle mikroangiopathischer Veränderungen des Gehirns bei CKD und ihrem Einfluss auf kognitive Funktionen sind uns auch Längsschnittstudien mit bildgebenden Verfahren bekannt. Allgemein belegten diese Studien den Zusammenhang zwischen CKD und einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle, transiente ischämische Attacke (Koren-Morag et al., 2006; Nickolas et al., 2008) oder hämorrhagische Schlaganfälle (Bos et al., 2007), die je nach betroffenem Hirnareal kognitive Funktionen beeinträchtigen können (Dichgans & Leys, 2017). In einer aktuellen Studie von Miwa et al. (2014) wurde eine mögliche Rolle der zerebralen Mikroangiopathie in der Beziehung zwischen CKD und demenzieller Entwicklung untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurde eine japanische Kohorte bestehend aus 600 Teilnehmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter = $68 \pm 8,3$ Jahre) untersucht. Zu Beginn der Studie wurde ein zerebrales MRT durchgeführt, um relevante Hirnveränderungen zu erfassen (lakunäre Infarkte, Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz, medial-temporale Atrophie, subkortikale Atrophie). Der kognitive Status wurde mittels MMSE sowie mit dem klinischen Interview „Clinical Dementia Rating“ erfasst. Die vorhandene CKD-Diagnose bei der Baseline-Untersuchung war mit einem erhöhten Risiko im Durchschnitt nach 7,5 Jahren an Demenz zu erkranken (unabhängig von der Ätiologie) verbunden. Diese Beziehung blieb signifikant auch nach dem Einschluss der MRT-Befunde und anderer relevanter Kontrollvariablen. Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass CKD bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit Demenz unterschiedlicher Ätiologie assoziiert war.

Bei den bis jetzt aufgeführten Studien handelte es sich meist um bevölkerungsbasierte Studien, die ältere Probanden rekrutierten, die nur teils eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Somit waren diese Studien nicht explizit dafür konzipiert, um die Beziehung zwischen kognitiver Leistung und CKD zu analysieren. Die entsprechenden Auswertungen erfolgten lediglich zusätzlich zu den Hauptfragestellungen der jeweiligen Projekte.

1.5 Wechselwirkungen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen und kognitiven Defiziten bei chronischer Nierenerkrankung

Zahlreiche Studien konnten bereits zeigen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren, vor allem arterielle Hypertonie, und Erkrankungen wie Diabetes an der Entstehung von CKD beteiligt sind (Abbildung 3, Punkt 1, z. B. Segerer & Wanner, 2014b). Zudem kann CKD auch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen begünstigen (Abbildung 3, Punkt 2). So wurde beobachtet, dass CKD-Patienten öfter als Nierengesunde kardiovaskuläre Risikofaktoren (v. a. Hypertonie und Dyslipidämie) und Erkrankungen aufwiesen und daran starben (Schiffrin et al., 2007). Mittlerweile ist es gut belegt, dass CKD zu kognitiven Defiziten führt (Abbildung 3, Punkt 3, siehe auch Kapitel 1.4). Zudem können kognitive Einschränkungen den Verlauf der CKD beeinflussen (Abbildung 3, Punkt 4). Vor allem bei Patienten in fortgeschrittenen CKD-Stadien sind kognitive Defizite für mangelnde Selbstversorgung und eingeschränkte Compliance verantwortlich (Murray, 2008). Die Entstehungsmechanismen kognitiver Defizite bei CKD wurden bislang noch nicht genügend erforscht. Es wird vermutet, dass CKD die Entstehung der zerebralen Mikroangiopathie begünstigt (Abbildung 3, Punkt 5) und auf diese Weise zu kognitiven Defiziten führt (Abbildung 3, Punkt 6, z. B. Mogi & Horiuchi, 2011; Vogels et al., 2012). Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen können jedoch auch ohne Beteiligung von CKD zur zerebralen Mikroangiopathie führen (Abbildung 3, Punkt 7, z. B. Jellinger, 2007). Somit ist es bei der Erforschung der Beziehung zwischen CKD und kognitiven Defiziten wichtig, den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen zu berücksichtigen.

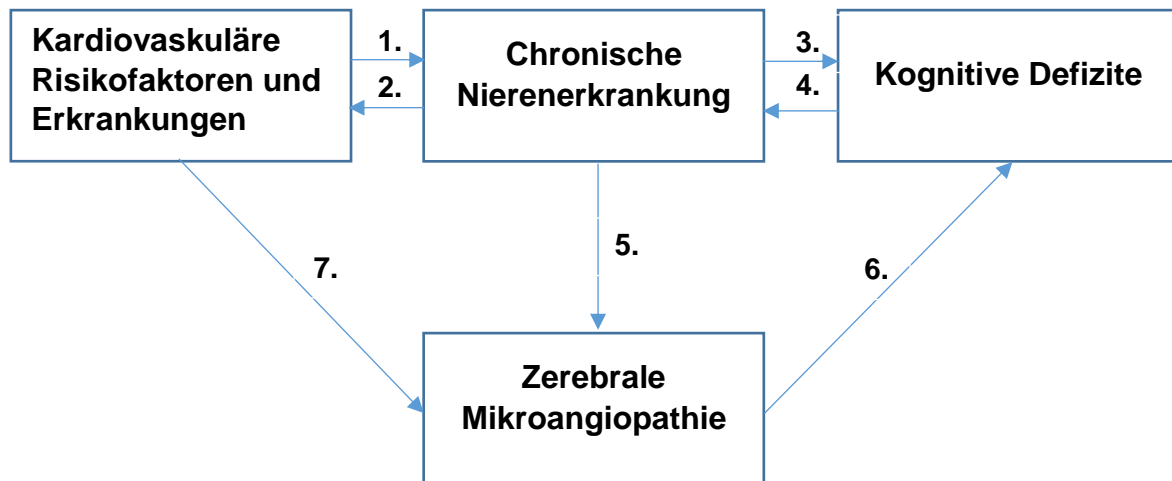


Abbildung 3 Beziehung zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen und kognitiven Defiziten bei chronischer Nierenerkrankung

Die hier aufgeführten Studien lieferten wesentliche Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und CKD. Es ist kritisch anzumerken, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund von methodischen Differenzen eingeschränkt ist. Die Methoden unterscheiden sich bezüglich des Probandenkollektivs, der Rekrutierungsstrategien, der Messinstrumente, der Erhebungszeitpunkte, der Ausgangsvariablen sowie der Berücksichtigung von Risikofaktoren und Erkrankungen sowie weiteren Einflussvariablen.

Das Ziel unserer Studie war es, die Beziehung zwischen CKD und kognitiven Veränderungen im zeitlichen Verlauf zu erfassen. Dabei war es ausschlaggebend, die Leistung von CKD-Patienten mit derjenigen einer Kontrollgruppe zu vergleichen, die ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil wie CKD-Patienten aufwies. Zu diesem Zweck untersuchten wir die kognitive Leistung bei Probanden im Rahmen des Projektes „New Tools for the Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease“ (NT^{CVD}) innerhalb von 2 Jahren. Unsere Probanden wurden in der nephrologischen Klinik des Universitätsklinikum Essen in Kooperation mit niedergelassenen Hausärzten rekrutiert und stellten somit ein engmaschig überwachtes Probandenkollektiv dar, welches bezüglich der CKD sowie der kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen optimal behandelt wurde. Die neuropsychologische Untersuchung beinhaltete eine ausführliche

Testbatterie, die aus zehn einzelnen Tests bestand und fünf kognitive Bereiche umfasste.

1.6 Fragestellungen und Hypothesen

Im Rahmen unserer Studie behandelten wir folgende Fragen:

- (1) Wie verändert sich die kognitive Leistung bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren?
- (2) Wie verändert sich die Leistung in einzelnen kognitiven Bereichen bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren?
- (3) Gibt es Unterschiede bezüglich der Veränderung kognitiver Leistung im zeitlichen Verlauf zwischen den CKD-Patienten und nierengesunden Kontrollprobanden, die ähnliche kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen aufweisen?
- (4) Wodurch wird die Veränderung in der kognitiven Leistung im zeitlichen Verlauf beeinflusst?

Daraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

- (1) Die kognitive Leistung nimmt bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren ab.
- (2) Die Veränderung der kognitiven Leistung bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren variiert je nach kognitivem Bereich.
- (3) Die Veränderung der kognitiven Leistung innerhalb von 2 Jahren ist bei CKD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden stärker ausgeprägt.
- (4) Die Veränderung der kognitiven Leistung innerhalb von 2 Jahren wird durch initiale (Baseline) kognitive Leistung sowie durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

Die Probanden wurden im Rahmen des NT^{CVD}-Projektes rekrutiert (Salem et al., 2012). Es handelt sich um eine prospektive Studie, die es zum Ziel hat, die pathophysiologischen Mechanismen aufzudecken, die ursächlich für das Auftreten und Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen von CKD-Patienten sind. Das Projekt wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF/NGFN 01GR0807), durch die Heinz Nixdorf Stiftung sowie durch die Dr. Werner Jackstädt-Stiftung gefördert.

Die Rekrutierung und Baseline-Untersuchung fanden von Oktober 2008 bis September 2011 statt. Die Verlaufsuntersuchung wurde zwischen Oktober 2010 und August 2013 durchgeführt. Initial wurden 87 nicht dialysepflichtige Patienten mit CKD Grad 3 bis 5, 32 dialysepflichtige CKD-Patienten (CKD5D) und 54 nierengesunde Kontrollprobanden mit vergleichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen rekrutiert. Die Klassifikation des CKD-Stadiums erfolgte nach K/DOQI-Kriterien (National Kidney Foundation, 2002; siehe Kapitel 1.2, Tabelle 1). Die Rekrutierung erfolgte in der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikum Essen mit Unterstützung der vor Ort beschäftigten Ärzte und medizinischen Assistenten im Rahmen der Patientenversorgung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen geprüft und genehmigt. Alle Probanden wurden über die Durchführung der Studie aufgeklärt und unterschrieben anschließend eine Einverständniserklärung in zweifacher Ausführung.

Die Rekrutierung der CKD-Patienten erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien:

- a) Anamnestisch bekannte oder klinisch feststellbare Nierenerkrankung
- b) $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für ≥ 3 Monate oder dialysepflichtige CKD-Patienten
- c) Pathologisches Urindesiment, Proteinurie und/ oder pathologische Biopsie

Die Kontrollprobanden wurden nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- a) Keine anamnestisch bekannte oder klinisch feststellbare Nierenerkrankung
- b) $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für ≥ 3 Monate
- c) Regelrechtes Harndesiment, keine Albuminurie ($\leq 30 \text{ mg/g Kreatinin}$), keine Proteinurie ($\leq 300 \text{ mg/g Kreatinin}$), normale Nierenultraschalluntersuchung

- d) Vorhandensein mind. eines kardiovaskulären Risikofaktors (arterielle Hypertension, Dyslipidämie, Diabetes, Nikotinkonsum) oder einer kardiovaskulären Erkrankung (koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke)

Ausschlusskriterien für CKD-Patienten und Kontrollprobanden:

- a) Alter < 18 Jahre und > 85 Jahre
- b) Bei Frauen: Schwangerschaft oder Stillzeit
- c) Mangelnde Einwilligungsfähigkeit ohne dass ein autorisierter gesetzlicher Vertreter vorhanden ist
- d) Nicht vorliegende Einwilligungserklärung für die NT^{CVD}-Studie

Bei der Baseline-Untersuchung wurden insgesamt 173 Patienten eingeschlossen. Die Follow-up-Untersuchung fand 2 Jahre später statt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren neun Probanden verstorben (4 CKD3-5, 3 CKD5D und 2 Kontrollprobanden). Von den restlichen 164 Patienten wurden 30 Patienten einer Transplantationsoperation unterzogen, ein weiterer Patient wurde dialysepflichtig. Diese Patienten wurden von der Follow-up-Untersuchung ausgeschlossen. Von den verbliebenden 133 Patienten konnten 22 Patienten (16,5%) aus folgenden Gründen beim Follow-up nicht untersucht werden: 6 Patienten waren zu krank, 12 hatten kein Interesse, ein Patient war umgezogen, 3 Patienten wurden nicht erreicht. Schließlich wurden 120 Patienten (83,5% von 133 verbliebenen Patienten) in die Follow-up-Untersuchung eingeschlossen. Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich dementsprechend wie folgt zusammen: 56 CKD-Patienten im Stadium 3-5 (CKD3-5), 17 dialysepflichtige CKD-Patienten (CKD5D), 47 Kontrollprobanden. Abbildung 4 illustriert den Verlauf der Rekrutierung.

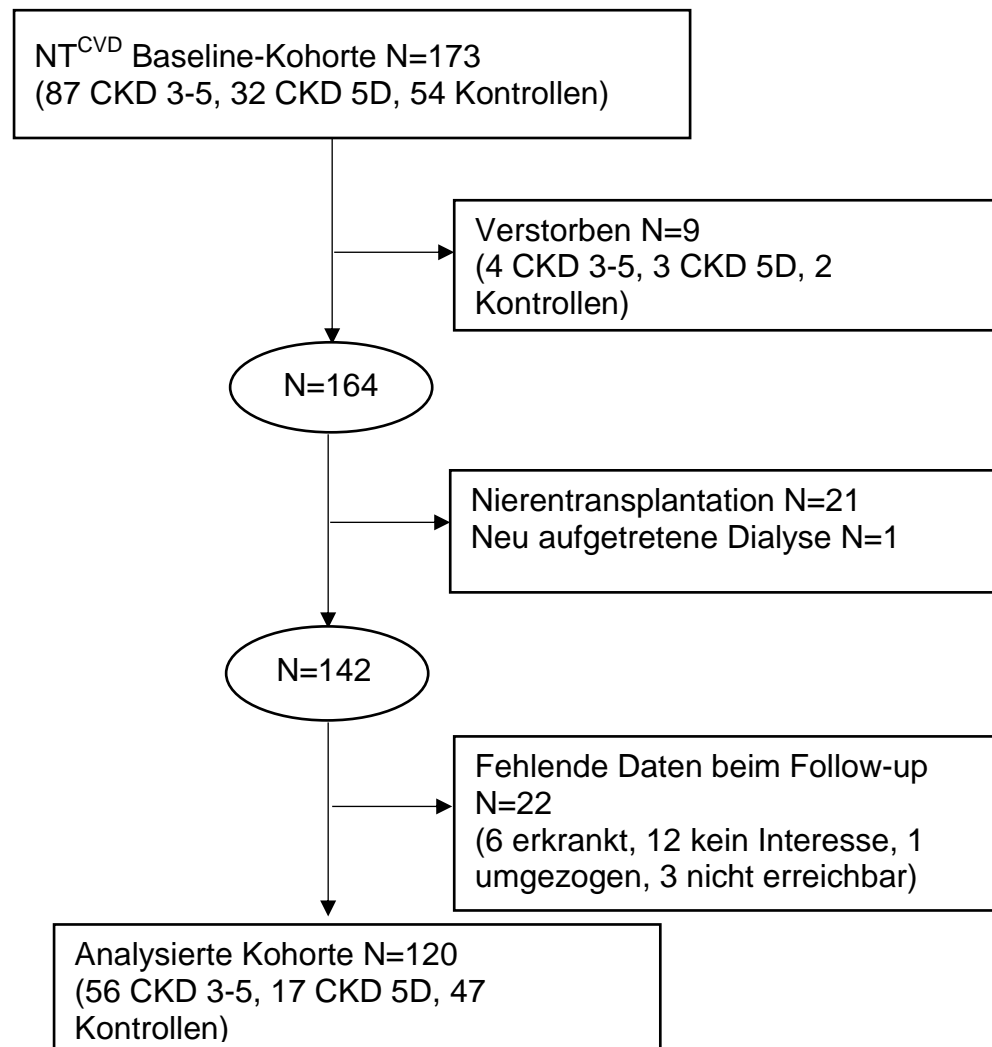


Abbildung 4 Rekrutierungsablauf der NT^{CVD}-Studie im 2-Jahres-Follow-Up. Anzahl der ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten bei den Follow-up-Analysen. CKD, chronische Nierenerkrankung. NT^{CVD}, New Tools for the Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Medizinische und soziodemographische Anamnese, körperliche Untersuchung, Labortests, nicht-invasive apparative Untersuchungen

Umfassende anamnestische Daten (Krankheitsgeschichte, -dauer, Behandlung, bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen, aktuelle Medikation) und soziodemographische Daten (Alter, Geschlecht, Schulabschluss) wurden mittels Patientenbefragung erhoben und in einem Fragebogen dokumentiert (Seidel et al., 2013). Der Schulabschluss wurde kategorial erfasst (kein Abschluss, Volksschul-/ Hauptschul-/ Realschulabschluss, Abitur/ Fachabitur, Hochschulabschluss). Für Regressionsanalysen wurde die Anzahl der Bildungsjahre als kontinuierliche Variable verwendet. Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen wurden erfragt: aktueller Nikotinkonsum (in den letzten 6 Monaten), koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt (MI), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Schlaganfall / transiente ischämische Attacke (TIA). Im Rahmen der Medikamentenanamnese wurden folgende Medikamentengruppen erfasst: Antidiabetika, Antihypertensiva, Lipidsenker, Gerinnungshemmer. Bei der körperlichen Untersuchung wurden das Gewicht und die Körpergröße standardisiert erfasst und der Body-Mass-Index (BMI in kg/m^2) berechnet sowie der Bauchumfang (in cm) gemessen. Blut- und Urinproben wurden entnommen. Die Routinelaborparameter aus dem peripheren Blut beinhalteten folgende Werte: Gesamtcholesterin (in mg/dl), Lipoprotein niederer Dichte (Englisch: low-density lipoprotein, LDL, in mg/dl), Lipoprotein hoher Dichte (Englisch: high-density lipoprotein, HDL, in mg/dl), Triglyceride (in mg/dl), Glykohämoglobin HbA1c (in %), Glukose (in mg/dl), Kreatinin (in mg/dl), Hämoglobin (in g/dl), Kalium (in mmol/l), Fibrinogen (in mg/dl). Die Laborwerte aus den Urinproben umfassten Angaben zum Albumin und Gesamt-Eiweiß jeweils in mg pro 1g Harnkreatinin. Die Proben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikum Essen analysiert und mittels Nephelometrie ausgewertet (Gronewold et al., 2016). eGFR wurde nach MDRD-Formel berechnet (siehe Kapitel 1.2).

Im Rahmen der nicht-invasiven apparativen Untersuchungen erfolgte die Blutdruckmessung, die dopplersonographische Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Englisch: ankle-brachial index, ABI), die transthorakale Echokardiographie sowie die sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis

Communis beidseits (Englisch: intima-media thickness of common carotid artery, IMT). Die IMT-Messung erfolgte mittels eines B-Bild-Ultraschalls (Siemens Accuson X 300; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einem linearen 9MHz-Scanner, das longitudinale zweidimensionale Ultraschall-Bilder lieferte. Es wurden drei Messungen an den hinteren Gefäßwänden der Arteria carotis beidseits 9 mm proximal zu der Bifurkation durchgeführt. Die sonographische Erfassung des IMT-Komplexes orientierte sich an zwei Begrenzungslinien: Die erste Linie entsprach der ventralen Begrenzung der Intima zum Gefäßlumen, die zweite Linie entsprach dem Übergang zwischen Media und Adventitia (Touboul et al., 2007). Somit wurde eine Messung von Vorderkante zu Vorderkante vorgenommen (Englisch: leading edge to leading edge). IMT wurde als Doppellinien-Muster visualisiert. Die Plaquebildungen wurden aus den Messungen ausgeschlossen. Für das rechte und das linke Gefäß wurden die Durchschnittswerte ermittelt und daraus ein Mittelwert in mm berechnet (Seidel et al., 2013). Die ABI-Messung erfolgte mit einem 8-MHz-Doppler-Sonographen (Multi Dopplex MD2; Huntleigh Healthcare Diagnostics Products Division, Cardiff, UK). Vor der Messung sollten die Patienten 15 min lang auf einer flachen Couch ruhen. Zur Messung des systolischen Drucks am Knöchel wurde der Doppler-Schallkopf an den beiden dorsalen Fußarterien platziert. Die angebrachte Manschette wurde bis zu einem Druck aufgepumpt, bei welchem das Pulsgeräusch nachließ. Der maximale Manschetten-Druck betrug 300 mmHg bei einer Ablassens-Geschwindigkeit von 2 mmHg/s. Für die Messung des Druckes am Oberarm wurde der Doppler-Schallkopf am kubitalen Segment der Arteria brachialis beidseits platziert. Der ABI-Wert wurde für jede Seite als Quotient des höchsten Knöchelwertes geteilt durch den höchsten Armwert berechnet. Für die weiteren Analysen wurde der niedrigere der beiden Seitenwerte verwendet (Seidel et al., 2013). Arterielle Hypertension wurde als systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg, diastolischer Druck von ≥ 90 mmHg oder bekannte Behandlung mit Antihypertensiva definiert. Das Vorhandensein von Diabetes wurde bei einer ärztlichen Diagnose, bei einem Glukosewert von ≥ 200 mg/dl oder einem Nüchtern-Glukosewertes von ≥ 126 mg/dl, oder bei bekannter Behandlung mit Antidiabetika angenommen. Die Dyslipidämie wurde bei Messwerten für Gesamtcholesterin von ≥ 240 mg/dl oder LDL von ≥ 160 mg/dl, oder bei bekannter Behandlung mit Lipidsenkern als vorhanden definiert (Gronewold et al., 2016).

2.2.2 Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Testbatterie, die für die vorliegende Studie zusammengestellt wurde, bestand aus insgesamt 10 standardisierten Testverfahren:

- (1) Wechsler Memory Scale – Revidierte Fassung, Deutsche Version (WMS-R, Härtig et al., 2000), Untertest „Zahlenspanne vorwärts“
- (2) WMS-R, Untertest „Zahlenspanne rückwärts“
- (3) WMS-R, Untertest „Visuelle Merkspanne vorwärts“
- (4) WMS-R, Untertest „Visuelle Merkspanne rückwärts“
- (5) Trail Making Test, Teil A (TMT, Reitan, 1992)
- (6) TMT, Teil B
- (7) Farb-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop (FWIT, Bäumler, 1985)
- (8) Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT, Aschenbrenner et al., 2000), Untertest „S-Wörter“
- (9) RWT, Untertest „Tiere“
- (10) Complex Figure Test (CFT, Rey, 1941; Auswertung nach Russ, 2014).

Für die Erfassung von Depressions- und Angstsymptomen wurde der Fragebogen „Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version“ (HADS-D, Herrmann-Lingen et al., 2005) eingesetzt.

Wir entschieden uns für international bekannte und verbreitete (oder entsprechende deutsche Versionen) Testverfahren, damit eine Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien gewährleistet werden konnte.

2.2.2.1 Wechsler Memory Scale

Die Wechsler Memory Scale (und ihre revidierten Auflagen) ist eine der am meisten verbreiteten und anerkannten Gedächtnis-Testbatterien. Die Originalversion wurde 1945 veröffentlicht. Die nachfolgenden revidierten Versionen unterscheiden sich wesentlich von der Originalversion z. B. bezüglich der erfassten Gedächtnisbereiche und der Auswertung (Lezak et al., 2004). WMS-R besteht aus insgesamt 13 Untertests (bei den Untertests 10 - 13 sollen die Items aus den Untertests 5 - 7 verzögert abrufen werden): (1) Information und Orientierung, (2) Mentale Kontrolle, (3) Figurales Gedächtnis, (4) Logisches Gedächtnis I, (5) Visuelle Paarerkenung I, (6) Verbale Paarerkenung I,

(7) Visuelle Wiedergabe I, (8) Zahlenspanne, (9) Visuelle Merkspanne, (10) Logisches Gedächtnis II, (11) Visuelle Paarerkenung II, (12) Verbale Paarerkenung II, (13) Visuelle Wiedergabe II (Härting et al., 2000). In der vorliegenden Studie wurden zwei Untertests aus WMS-R im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung verwendet. Es handelt sich um die Untertests „Zahlenspanne“ und „Visuelle Merkspanne“, die aus jeweils zwei Aufgabentypen bestehen (vorwärts und rückwärts). Bei der Aufgabe „Zahlenspanne vorwärts“ sollen die Probanden eine vorgelesene Zahlenreihe in derselben Reihenfolge wiederholen. Damit wird die verbal-auditive Merkfähigkeitsspanne erfasst. Bei der Aufgabe „Zahlenspanne rückwärts“ sollen die Probanden eine vorgelesene Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Damit wird das verbal-auditive Arbeitsgedächtnis erfasst, das eine Fähigkeit erfordert, mentale Operationen durchzuführen während die Informationen kurzfristig gespeichert werden (Lezak et al., 2004). Die beiden Aufgaben „Visuelle Merkfähigkeit vorwärts“ und „Visuelle Merkfähigkeit rückwärts“ erfassen ebenfalls die Merkfähigkeitsspanne bzw. das Arbeitsgedächtnis, allerdings auf räumlich-visueller Ebene. Die Probanden sollen eine Reihe von auf einer Platte befestigten Würfeln in dargebotener Reihenfolge vorwärts bzw. rückwärts antippen. Bei der Auswertung wird ein Rohwert bestehend aus der Anzahl aller richtig beantworteten Items ermittelt. Dieser Rohwert kann in einen Normwert (Prozentrang) unter Berücksichtigung des Alters umgewandelt werden. In der vorliegenden Studie wurde für die statistischen Auswertungen die Anzahl der richtig beantworteten Items je Aufgabe verwendet.

2.2.2.2 Trail Making Test

TMT war ursprünglich ein Bestandteil der Army Individual Test Battery aus dem Jahr 1944 (Lezak et al., 2004). Dieser Test ist aufgrund seiner ökonomischen Durchführbarkeit sehr verbreitet. TMT besteht aus zwei Teilen, die im Rahmen der vorliegenden Studie nacheinander durchgeführt wurden. Im Teil A sollen die Probanden auf einem Arbeitsblatt nummerierte Kreise (von 1 bis 30) in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Dabei wird die Bearbeitungszeit in Sekunden vom Untersucher mit einer Stoppuhr gemessen. TMT A erfasst komplexe visuelle Explorationsfähigkeit mit motorischer Geschwindigkeitskomponente. Im Teil B sollen die Probanden die gleiche Anzahl von Kreisen, die

Zahlen und Buchstaben beinhalten, in genau alternierender Reihenfolge (1-A, 2-B etc.) mit einer durchgehenden Linie verbinden. Auch hier wird die Bearbeitungszeit in Sekunden gemessen. Der zweite Teil erfordert zusätzlich geteilte Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität. In der vorliegenden Studie wurde für die statistischen Auswertungen die Bearbeitungszeit in sec je Aufgabe verwendet.

2.2.2.3 Farb-Wort-Interferenztest

FWIT ist ein mehrdimensionaler Leistungstest, der selektive Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und Interferenzneigung erfasst (Bäumler, 1985). Das Untersuchungsparadigma stammt von J. R. Stroop (1935) (zitiert nach Lezak et al., 2004). Stroop stellte experimentell fest, dass die Probanden mehr Zeit benötigten, um die Farbe von farbig gedruckten Farbwörtern zu benennen, wenn die Druckfarbe mit dem Farbwort nicht übereinstimmte - im Vergleich zu schwarz gedruckten Farbwörtern. FWIT besteht aus drei Teilen, die nacheinander durchgeführt werden. Im ersten Teil („Farbwörterlesen“) sollen die Probanden Farbwörter, die in schwarzer Farbe gedruckt sind, vorlesen. Diese Aufgabe erfasste die Lesegeschwindigkeit. Im zweiten Teil („Farbstrichebenennen“) sollen die Probanden die Farben der abgebildeten Striche benennen. Diese Aufgabe erfasst die Benennungsgeschwindigkeit („Nomination“). Im letzten Teil („Interferenzbedingung“) werden die Probanden aufgefordert, die Farbe von farbig gedruckten Farbwörtern bei bestehender Farbe-Wort-Inkongruenz zu benennen. Dabei sollen die Probanden die Aufmerksamkeit auf die Farbinformation richten und die hier dominante Reaktion (Lesen) unterdrücken (Bäumler, 1985). Die Lese- bzw. Benennungsgeschwindigkeit wird jeweils vom Untersucher in Sekunden gemessen und für weitere Auswertungen als Rohwert verwendet. Die Interferenzneigung (dritte Aufgabe) ist Bestandteil der exekutiven Funktionen im Sinne der kognitiven Regulation (Drechsler, 2007). In der vorliegenden Studie wurde für die statistischen Auswertungen die Benennungsgeschwindigkeit in sec für die Interferenzbedingung verwendet.

2.2.2.4 Regensburger Wortflüssigkeits-Test

RWT nach Aschenbrenner et al. (2002) erfasst die Wortflüssigkeit als ein Bestandteil komplexer Regulationsprozesse (im Sinne der Problemlösung und Planung) im Rahmen der exekutiven Funktionen (Drechsler, 2007). RWT beinhaltet insgesamt 14 Untertests (inkl. Parallelförmigen), die formallexikalische,

semantische Wortflüssigkeit jeweils mit und ohne Kategorienwechsel erfassen und auch einzeln durchgeführt und ausgewertet werden können. Eine Testwiederholung mit dem Einsatz einer Parallelförmigkeit ist dadurch möglich. Für die vorliegende Untersuchung setzten wir zwei Untertests ein: (1) Untertest „Tiere“ zur Messung semantischer Wortflüssigkeit, (2) Untertest „S-Wörter“ zur Messung formallexikalischer Wortflüssigkeit. Die Aufgabe besteht darin, möglichst viele Wörter nach vorgegebenen Regeln innerhalb von zwei Minuten zu benennen. Die Angaben der Probanden werden auf einem Antwortbogen vom Untersucher protokolliert. Die Anzahl der richtig produzierten Wörter bei dem jeweiligen Untertest gilt als Rohwert für weitere Analysen. Der Rohwert kann anschließend für eine individuelle Leistungsbeurteilung in einen Normwert (Prozentrang) unter Berücksichtigung des Alter umgewandelt werden. In der vorliegenden Studie wurde für die statistischen Auswertungen die Anzahl der richtig produzierten Wörter je Aufgabe verwendet.

2.2.2.5 Complex Figure Test

Die erste CFT-Version wurde von A. Rey (1941) zur Untersuchung der Wahrnehmungsorganisation und des visuellen Gedächtnisses entwickelt (zitiert nach Lezak, 2004). Das Verfahren (Durchführung und Auswertung) wurde von Osterrieth (1944) standardisiert und eine Normierung wurde vorgenommen. Dieses Verfahren ist auch unter dem Namen „Rey-Osterrieth Complex Figure Test“ bekannt. Im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung wurde in unserer Studie nur die Kopieraufgabe durchgeführt. Damit wird die visuokonstruktive Leistung der Probanden erfasst. Die Aufgabe besteht darin, die auf einer DIN A4 Vorlage dargebotene komplexe Zeichnung so genau wie möglich auf einem leeren Blatt desselben Formates zu kopieren. Die von Probanden angefertigte Zeichnung wird gemäß den Kriterien von Russ (2014) standardisiert ausgewertet. Für jedes richtig abgezeichnete Element in richtiger Anordnung werden zwei Punkte vergeben. Bei ungenauer/ inkompletter Wiedergabe eines Elementes und richtiger Anordnung oder bei genauer/ kompletter Wiedergabe und falscher Anordnung wird ein Punkt vergeben. Bei ungenauer/ inkompletter Wiedergabe eines Elementes (dennoch erkennbar) und falscher Anordnung wird ein halber Punkt vergeben. Fehlende oder nicht erkennbare Elemente werden mit null Punkten bewertet. Die ermittelte Punktesumme stellt einen Rohwert dar. Zur

individuellen Leistungsbeurteilung kann anschließend ein Prozentrang ermittelt werden. In der vorliegenden Studie wurde für die statistischen Auswertungen die Punktesumme aus allen abgezeichneten Elementen der Gesamtfigur verwendet.

2.2.2.6 Hospital Anxiety and Depression Scale

Der Selbstbeurteilungsbogen HADS-D (Herrmann-Lingen et al., 2005) stellt ein Screening-Verfahren zur Erfassung von Angst- und Depressionssymptomen dar und erlaubt auch eine Schweregradbestimmung sowie eine Verlaufsbeurteilung. Das Verfahren ist ökonomisch und von hoher Akzeptanz seitens der Patienten. Das Originalverfahren in englischer Sprache wurde 1983 von Zigmond und Snaith für den Einsatz im Bereich der somatischen Medizin entwickelt. Die Itemauswahl und -formulierung berücksichtigen die Besonderheiten der Patienten, bei denen körperliche Beschwerden im Vordergrund stehen (Herrmann-Lingen et al., 2005). Der Fragebogen umfasst zwei Skalen: Angst- und Depressionsskala mit jeweils sieben störungsspezifischen Aussagen (Items). Jedes Item bietet vier Antwortmöglichkeiten, von denen eine durch den Probanden angekreuzt werden soll. Die Aussagen sollen in Bezug auf den Zeitraum der vorherigen Woche beantwortet werden. Für jede Skala wird ein Summenwert aus einzelnen Punktwerten ermittelt. Je höher der Summenwert, desto höher ist die Ausprägung der jeweiligen Symptome. Bei Überschreitung eines festgelegten Cut-Off-Wertes sollte eine detaillierte psychiatrische Abklärung erfolgen. In der vorliegenden Studie wurden für die statistischen Auswertungen die Summenwerte je Depressions- bzw. Angstskaala verwendet.

2.3 Datenaufbereitung

Für die Berechnung des Gesamtwertes für die kognitive Leistung, die wir im Folgenden als „globale kognitive Leistung“ bezeichnen werden, berechneten wir z-Werte für jeden der zehn neuropsychologischen Tests. Die z-Werte wurden auf Basis von Mittelwert und Standardabweichung unserer Kontrollgruppe bei der Baseline-Untersuchung mit folgender Formel berechnet:

$$z = \frac{x - \bar{x}}{\sigma}$$

x = individueller Rohwert

\bar{x} = Mittelwert der Kontrollgruppe bei Baseline

σ = Standardabweichung der Kontrollgruppe bei Baseline

Die z-Werte für die Tests TMT A, TMT B und FWIT wurden umgepolt (durch das Ändern des Vorzeichens), weil es sich hier um die Zeitangaben handelte und eine kürzere Bearbeitungszeit bei den Rohwerten einer besseren Leistung entsprach. Die z-Werte aller Tests wurden addiert und durch die Anzahl der Tests geteilt. Dieser Mittelwert stellte das Maß für die globale kognitive Leistung dar. Ein größerer Wert entsprach einer besseren Leistung und umgekehrt.

Außer dem Wert für die globale kognitive Leistung wurden die Mittelwerte der entsprechenden z-Werte für fünf kognitive Bereiche ermittelt:

- (1) Gedächtnis (Mittelwert aus „Zahlenspanne vorwärts“, „Zahlenspanne rückwärts“, „Blockspanne vorwärts“, „Blockspanne rückwärts“)
- (2) Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (TMT A)
- (3) Exekutive Funktionen (Mittelwert aus TMT B und FWIT, Interferenzbedingung)
- (4) Sprache (Mittelwert aus RWT „Tiere“ und „S-Wörter“)
- (5) Visuokonstruktive Funktion (CFT)

Die Veränderungen der kognitiven Leistung wurden als die Differenz zwischen den Baseline-Werten und Follow-up-Werten (Follow-up minus Baseline) erfasst. Auf diese Weise bedeuteten positive Werte eine Leistungsverbesserung, negative Werte dementsprechend einen Leistungsabfall.

2.4 Statistische Analysen

Bei den kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte sowie Standardabweichungen für die normalverteilten Daten und Mediane sowie Quartile (Q1; Q3) für die nicht normalverteilten Daten angegeben. Die kategorialen Variablen wurden als Anzahl und Prozent (%) dargestellt. Für die Berechnung der Effekte von CKD und Zeit wurde für die kontinuierlichen normalverteilten medizinischen und neuropsychologischen Daten eine ANOVA mit gemischtem Design mit dem Zwischensubjekt-Faktor Gruppe (CKD3-5D vs. Kontrolle) und dem Innersubjektfaktor Zeit (Baseline vs. 2-Jahres-Follow-up) mit post-hoc ungepaarten oder gepaarten t-Tests berechnet. Für die nicht normal verteilten kontinuierlichen Variablen wurden Mann-Whitney-Tests und Wilcoxon-Rangsummentests berechnet. Die kategorialen Daten wurden mit Chi-Quadrat-Tests analysiert (McNemar-Tests für gepaarte Stichproben, Pearson-Chi-Quadrat-

Tests bzw. exakte Tests nach Fisher für ungepaarte Stichproben). Für die Vorhersage der Veränderung der kognitiven Leistung wurden uni- und multivariable lineare Regressionen berechnet (Einschlussmethode). Zunächst wurden folgende Faktoren unadjustiert in die Regressionen eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Schulbildung (Anzahl der Jahre), eGFR, Hämoglobin, Kalium, Harnstoff, Gesamt-Eiweiß im Urin, Albumin in Urin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, HbA1c, Rauchen, BMI, Fibrinogen, IMT, ABI, kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, MI, pAVK, Schlaganfall / TIA), Depression, Ängstlichkeit, Medikation (Antidiabetika, Antihypertensiva, Lipidsenker, Gerinnungshemmer) und kognitive Leistung jeweils bei Baseline. Für die Normalisierung der rechtsschiefen Verteilung wurden die Urin-Parameter (Harnstoff, Albumin, Gesamt-Eiweiß) mittels natürlichem Logarithmus logarithmiert. Bei dialysepflichtigen Patienten schwankten eGFR-Werte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Dialyse stark und waren daher nicht valide. Für diese Patientengruppe wurde der eGFR-Wert auf 7,5 ml/min/1,73 m², der die Hälfte des Cut-Off-Wertes für die Einteilung in die CKD5-Gruppe darstellte, festgesetzt.

Im nächsten Schritt analysierten wir den gemeinsamen Einfluss von nachfolgenden Prädiktoren auf die Veränderung der kognitiven Leistung (definiert als globale kognitive Leistung oder einzelne kognitive Bereiche):

- (Modell 1) Alter, Geschlecht, Bildung und eGFR
- (Modell 2) Alter, Geschlecht, Bildung, eGFR und kognitive Leistung bei Baseline
- (Modell 3) Alter, Geschlecht, Bildung, eGFR, kardiovaskuläre Risikofaktoren (systolischer Blutdruck, HbA1c, Gesamtcholesterin), Fibrinogen als Inflammationsmarker und kognitive Leistung bei Baseline
- (Modell 4) Alter, Geschlecht, Bildung, eGFR, IMT als subklinischer Marker für Arteriosklerose und kognitive Leistung bei Baseline
- (Modell 5) Alter, Geschlecht, Bildung, eGFR, kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, MI, pAVK, Schlaganfall / TIA) und kognitive Leistung bei Baseline

Die restlichen Variablen wurden in die multivariablen Analysen nicht eingeschlossen, weil sie bereits in den univariablen Analysen keine Assoziation mit der Veränderung der kognitiven Leistung zeigten. Die entsprechenden

Analysen wurden auch für die Vorhersage der Veränderung der fünf oben beschriebenen kognitiven Bereiche durchgeführt. Für die Analyse des Einflusses der Veränderung einzelner Prädiktoren von Baseline zu Follow-up wurden die oben aufgeführten Regressionsmodelle erneut mit den Veränderungswerten (Follow-up minus Baseline) anstatt Baseline-Werte berechnet. Die Fälle mit fehlenden Daten wurden aus den Analysen listenweise ausgeschlossen. Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem PC-Software SPSS 19 und 21 für Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

Die Anzahl der Probanden in der untersuchten Gesamtkohorte betrug 120. Das Durchschnittsalter aller Probanden bei der Baseline-Untersuchung lag bei $63,62 \pm 12,35$ Jahre (Min = 22, Max = 83 Jahre), 77 (64,2%) davon waren männlich, 43 (35,8%) waren weiblich. Die Anzahl der CKD-Patienten betrug 73 (durchschnittliches Alter: $64,3 \pm 13,6$ Jahre, 74,5% männlich; siehe Tabelle 2). Die Patientengruppe teilte sich nach CKD-Stadien wie folgt auf (für Definition der Stadien siehe Kapitel 1.2, Tabelle 1): 41 Patienten (34,2%) im Stadium 3, 12 Patienten (10%) im Stadium 4, 3 Patienten (2,5%) im Stadium 5 (nicht dialysepflichtig), 17 Patienten (14,2%) im Stadium 5D (dialysepflichtig). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer aller CKD-Patienten betrug 121,10 Monate (SD = 160,85, Min = 1,95, Max = 694,99 Monate). Die Kontrollgruppe bestand aus 47 Probanden im Alter von $62,6 \pm 10,2$ Jahren (bei der Baseline-Untersuchung), 35 Probanden (74,5%) waren männlich. In der Verteilung der Alters- und Geschlechtsdaten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Konform mit unseren Erwartungen wiesen CKD-Patienten niedrigere eGFR-Werte, höhere Hämoglobin-Werte, höhere Kreatinin-, Kalium- und Fibrinogen-Blutwerte, sowie höhere Albumin- und Eiweiß-Urinwerte im Vergleich zu den Kontrollpatienten auf. Die LDL- sowie die diastolischen Blutdruck-Werte waren bei den CKD-Patienten niedriger als bei den Kontrollprobanden. In den kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, die als Auswahlkriterien für die Kontrollgruppe festgelegt wurden (siehe Kapitel 2.1), gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der CKD-Gruppe. Somit wurde das Ziel der Vergleichbarkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen zwischen den beiden Gruppen nachweislich erreicht.

Tabelle 2 Merkmale der Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up

	Kontrolle (n = 47)			CKD Stadien 3-5D (n = 73)				
	Baseline	Follow-up	p-Werte Vergleich mit Baseline	Baseline	Follow-up	p-Werte Vergleich mit Baseline	p-Werte Kontrolle vs CKD Baseline	p-Werte Kontrolle vs CKD Follow-up
Alter (Jahre)	62,6 ± 10,2	64,7 ± 10,2		64,3 ± 13,6	66,4 ± 13,6		0,424§	
Geschlecht (männlich)	35 (74,5)	35 (74,5)		42 (57,5)	42 (57,5)		0,079	
Höchster Abschluss								
Kein Abschluss	1 (2,1)	1 (2,1)		5 (6,8)	5 (6,8)		0,114#	
VS/HS/RS-Abschluss	34 (72,3)	34 (72,3)		59 (80,8)	59 (80,8)			
Abitur/Fachabitur	6 (12,8)	6 (12,8)		7 (9,6)	7 (9,6)			
Hochschulabschluss	6 (12,8)	6 (12,8)		2 (2,7)	2 (2,7)			
Arterielle Hypertension	41 (89,1)	42 (89,4)	0,999*	68 (94,4)	69 (94,5)	0,999*	0,309#	0,311#
Dyslipidämie	36 (78,3)	40 (85,1)	0,289*	60 (83,3)	61 (83,6)	0,999*	0,629	0,999
Diabetes	14 (35,9)	16 (34,8)	0,999*	30 (44,8)	35 (50,0)	0,625*	0,418	0,128
Rauchen	7 (15,2)	7 (14,9)	0,999*	7 (9,7)	5 (6,8)	0,500*	0,394	0,231#
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 5,1	27,8 ± 4,8	0,053†	28,1 ± 4,9	28,0 ± 5,0	0,789†	0,849§	0,838§
Hüftumfang (cm)	100,7 ± 13,6	101,9 ± 12,3	0,896†	104,3 ± 14,4	102,3 ± 14,4	0,399†	0,231§	0,895§
KHK	18 (39,1)	21 (45,7)	0,250*	25 (35,2)	26 (36,6)	0,999*	0,698	0,342
Myokardinfarkt	8 (17,4)	9 (19,6)	0,999*	7 (10,0)	7 (10,0)	0,999*	0,269	0,173
pAVK	2 (4,7)	3 (7,0)	0,999*	7 (10,3)	8 (11,8)	0,999*	0,478#	0,525#
Schlaganfall/TIA	0	0	0,999*	4 (5,7)	4 (5,7)	0,999*	0,296#	0,296#
Systolischer Blutdruck (mmHg)	142,4 ± 22,3	137,4 ± 17,5	0,112†	141,8 ± 26,4	141,3 ± 25,5	0,969†	0,896§	0,343§
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76,4 ± 11,4	77,0 ± 9,9	0,327†	71,0 ± 11,6	72,1 ± 11,1	0,240†	0,014§	0,021§
Gesamtcholesterin (mg/dl)	199,6 ± 36,0	186,0 ± 32,9	0,005†	194,4 ± 46,1	181,2 ± 41,2	0,008†	0,512§	0,508§
LDL (mg/dl)	118,5 ± 27,1	113,2 ± 26,1	0,145†	106,4 ± 35,6	100,1 ± 32,5	0,138†	0,049§	0,018§
HDL (mg/dl)	52,0 ± 14,8	51,0 ± 15,2	0,315†	53,6 ± 19,7	51,4 ± 18,9	0,024†	0,640§	0,914§
Triglyceride (mg/dl)	131,0 (88,0; 184,0)	124,0 (81,0; 163,0)	0,106‡	139,5 (83,3; 203,0)	124,5 (90,3; 203,8)	0,809‡	0,958**	0,427**
HbA1c (%)	6,14 ± 1,02	6,16 ± 1,09	0,624†	6,18 ± 1,00	6,30 ± 1,05	0,047†	0,815§	0,481§
Glukose (mg/dl)	113,6 ± 30,1	109,4 ± 28,8	0,062†	119,4 ± 43,0	114,2 ± 45,5	0,103†	0,386§	0,479§
eGFR (ml/min/1,73m ²)	68,0 (64,0; 74,0)	71,0 (61,0; 78,0)	0,611‡	35,0 (14,0; 50,5)	33,0 (14,0; 50,5)	0,127‡	<0,001**	<0,001**

Kreatinin (mg/dl)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	0,753‡	1,9 (1,3; 3,6)	2,0 (1,3; 3,7)	0,159‡	<0,001**	<0,001**
Hämoglobin (g/dl)	14,2 ± 1,2	14,1 ± 1,4	0,665†	13,0 ± 1,5	12,8 ± 1,6	0,297†	<0,001§	<0,001§
Kalium (mmol/l)	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3	0,935†	4,6 ± 0,7	4,7 ± 0,7	0,186†	<0,001§	<0,001§
Fibrinogen (mg/dl)	332,9 ± 66,4	328,9 ± 73,4	0,826†	401,3 ± 111,6	391,3 ± 108,3	0,223†	<0,001§	<0,001§
IMT (mm)	0,87 ± 0,18	0,84 ± 0,17	0,351†	0,88 ± 0,21	0,82 ± 0,16	0,002†	0,735§	0,418§
ABI	1,09 ± 0,17	1,10 ± 0,15	0,602†	1,07 ± 0,25	1,08 ± 0,24	0,704†	0,683§	0,694§
Albuminurie (mg/g Kreatinin)	25,5 (15,3; 41,5)	18,4 (9,5; 40,3)	0,015‡	49,1 (22,7; 444,1)	42,5 (21,8; 654,2)	0,775‡	<0,001**	<0,001**
Proteinurie (mg/g Kreatinin)	136,9 (104,1; 222,7)	150,1 (100,7; 183,9)	0,666‡	244,1 (140,5; 1106,8)	240,5 (152,8; 1216,0)	0,368‡	<0,001**	<0,001**
Antidiabetika	11 (23,4)	14 (29,8)	0,250*	25 (34,2)	27 (37,0)	0,625*	0,227	0,438
Antihypertensiva	41 (87,2)	43 (91,5)	0,625*	67 (91,8)	65 (89,0)	0,625*	0,536#	0,763#
Lipidsenker	23 (48,9)	27 (57,4)	0,125*	36 (49,3)	38 (52,1)	0,687*	0,999	0,579
Gerinnungshemmer	23 (48,9)	25 (53,2)	0,687*	41 (56,2)	45 (61,6)	0,503*	0,459	0,448

Normalverteilte kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt; nicht normalverteilte Daten sind als Median (25; 75 Perzentil) dargestellt; kategoriale Daten sind als Anzahl (%) dargestellt. Statistische Auswertungsmethoden zur Signifikanzberechnung wurden im Kapitel 2.2.3 näher beschrieben. Abkürzungen: ABI, Knöchel-Arm-Index; BMI, Body-Mass-Index; CKD, chronische Nierenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Funktionsrate; HbA1c, Glykohämoglobin; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HS, Hauptschule; IMT, Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Communis; KHK, koronare Herzkrankheit; LDL, Lipoprotein niedriger Dichte; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; RS, Realschule; TIA, transiente ischämische Attacke; VS, Volksschule. Die p-Werte mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ sind fett gedruckt dargestellt

Die p-Werte wurden mit folgenden statistischen Verfahren ermittelt: * McNemar-Tests, † t-Tests für gepaarte Stichproben, ‡ Wilcoxon-Rangsummentests, § t-Tests für ungepaarte Stichproben, || Pearson-Chi-Quadrat-Tests, # exakte Tests nach Fisher, ** Mann-Whitney-Tests

3.2 Medizinische Parameter bei Baseline und ihre Veränderung innerhalb des 2-Jahres-Follow-ups

Innerhalb des 2-Jahres-Follow-ups blieben die eGFR-Werte sowohl in der CKD- als auch in der Kontrollgruppe sehr stabil (siehe Tabelle 2). Das Gesamtcholesterin war sowohl bei den CKD- als auch bei den Kontrollprobanden zum Zeitpunkt des Follow-ups signifikant niedriger als bei der Baseline Untersuchung, was einer engmaschigen Kontrolle sowie erfolgreicher Therapie zugeschrieben werden konnte. Ähnliche Veränderungen waren in den Variablen HDL und IMT – allerdings nur in der CKD-Gruppe – zu beobachten. Interessanterweise nahm der HbA1c-Wert bei den CKD-Patienten leicht, dennoch signifikant zu, die Glukose-Blutwerte blieben dabei nahezu unverändert. Es gab keine signifikanten Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe in den relevanten Variablen. Im Rahmen intensiver medizinischer Behandlung wurde die Mehrzahl der CKD-Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups mit Antidiabetika (37,0%), Antihypertensiva (89,0%), Lipidsenkern (52,1%) und Gerinnungshemmern (61,1%) medikamentös behandelt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Medikation zwischen der CKD- und der Kontrollgruppe weder bei Baseline noch bei Follow-up.

3.3 Globale kognitive Leistung und kognitive Bereiche bei Baseline und ihre Veränderung innerhalb des 2-Jahres-Follow-ups

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der 10 neuropsychologischen Tests sowie des Angst- und Depressionsfragebogens HADS-D als Mittelwerte (berechnet aus den erhobenen Rohwerten) und Standardabweichungen aufgeführt. Im Rahmen bereits erfolgter Auswertungen der Baseline-Daten unserer Studie zeigten wir, dass die CKD-Patienten in allen kognitiven Tests - mit Ausnahme der visuellen Merkspanne vorwärts - signifikant schlechter abschnitten als die Kontrollprobanden (Seidel et al., 2013). Im HADS-D-Fragenbogen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

Im zeitlichen Verlauf blieben die neuropsychologischen Testergebnisse sowohl in der CKD- als auch in der Kontrollgruppe stabil. Die CKD-Gruppe zeigte sogar eine signifikant verbesserte Leistung beim Follow-up in den folgenden kognitiven Tests: visuelle Merkspanne rückwärts, FWIT (Interferenzbedingung), kategoriale und formallexikalische Wortflüssigkeit. Die Angst-Werte im HADS-Fragebogen

verringerten sich signifikant. In der Kontrollgruppe gab es in den kognitiven Tests keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den Baseline- und Follow-up-Ergebnissen. Auch in der Kontrollgruppe verringerten sich die Angstwerte bei der Follow-up-Untersuchung signifikant. Durch die signifikante Leistungsverbesserung zum zweiten Erhebungszeitpunkt in der CKD-Gruppe bei der visuellen Merkspanne rückwärts sowie bei CFT gab es hier keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen bei Follow-up. Die Unterschiede in den übrigen sieben kognitiven Tests (Zahlenspanne vorwärts, Zahlenspanne rückwärts, TMT A, TMT B, FWIT (Interferenzbedingung), RWT „Tiere“, RWT „S-Wörter“), die bereits bei der Baseline bestanden, blieben über die Zeit nahezu unverändert.

Tabelle 3 Ergebnisse neuropsychologischer Tests (Rohwerte) der Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up

	Kontrolle (n = 47)			CKD Stadien 3-5D (n = 73)				
	Baseline	Follow-up	p-Werte Vergleich mit Baseline	Baseline	Follow-up	p-Werte Vergleich mit Baseline	p-Werte Kontrolle vs CKD Baseline	p-Werte Kontrolle vs CKD Follow-up
Zahlenspanne vorwärts (richtige Antworten)	7,9 ± 1,8	7,6 ± 1,7	0,261*	6,7 ± 1,6	6,6 ± 1,8	0,716*	<0,001 ‡	0,002 ‡
Zahlenspanne rückwärts (richtige Antworten)	6,3 ± 1,7	6,5 ± 1,4	0,390*	5,5 ± 1,7	5,5 ± 1,7	0,634*	0,017 ‡	0,001 ‡
Vis. Merkspanne vorwärts (richtige Antworten)	7,3 ± 1,6	7,5 ± 1,6	0,479*	7,7 ± 1,5	7,5 ± 1,6	0,268*	0,120‡	0,934‡
Vis. Merkspanne rückwärts (richtige Antworten)	7,0 ± 1,5	7,0 ± 1,8	0,999*	6,0 ± 1,7	6,7 ± 1,7	0,001 *	0,001 ‡	0,335‡
TMT A (Sekunden)	38,8 ± 17,0	39,8 ± 14,1	0,861*	49,3 ± 23,3	50,4 ± 27,1	0,723*	0,010 ‡	0,006 ‡
TMT B (Sekunden)	92,2 ± 35,8	94,6 ± 47,8	0,364*	129,0 ± 58,0	137,1 ± 63,7	0,073*	<0,001 ‡	<0,001 ‡
FWIT, Interferenzbedingung (Sekunden)	89,7 ± 17,4	85,8 ± 11,8	0,109*	104,0 ± 31,4	98,6 ± 25,2	0,028 *	0,002 ‡	0,001 ‡
RWT, 'Tiere' (richtige Antworten)	31,1 ± 8,5	33,0 ± 9,0	0,088*	27,6 ± 8,0	29,2 ± 8,9	0,028 *	0,027 ‡	0,028 ‡
RWT, 'S-Wörter' (richtige Antworten)	20,7 ± 6,5	20,4 ± 6,3	0,580*	15,5 ± 6,5	16,9 ± 6,8	0,044 *	<0,001 ‡	0,005 ‡
CFT (Rohwert)	32,9 ± 2,2	32,3 ± 3,7	0,610*	30,5 ± 4,9	31,1 ± 3,5	0,648*	<0,001 ‡	0,069‡
HADS-D, Depressionsskala (Summenwert)	5,0 (2,0; 6,5)	3,0 (2,0; 6,0)	0,094†	4,0 (2,0; 7,5)	4,0 (1,0; 8,0)	0,158†	0,961§	0,769§
HADS-D, Angstskaala (Summenwert)	5,0 (3,0; 7,5)	4,0 (2,75; 6,0)	0,011 †	5,0 (2,0; 7,5)	4,0 (2,0; 8,0)	0,044 †	0,749§	0,879§

Normalverteilte kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt; nicht normalverteilte Daten sind als Median (25; 75 Perzentil) dargestellt; kategorische Daten sind als Anzahl (%) dargestellt. Statistische Auswertungsmethoden zur Signifikanzberechnung wurden im Kapitel 2.2.3 näher beschrieben. Abkürzungen: CFT, Complex Figure Test; CKD, chronische Nierenerkrankung; FWIT, Farb-Wort-Interferenztest; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version; RWT, Regensburger Wortflüssigkeits-Test; TMT, Trail Making Test; vis. Merkspanne, visuelle Merkspanne. Die p-Werte mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ sind fett gedruckt dargestellt

Die p-Werte wurden mit folgenden statistischen Verfahren ermittelt: * t-Tests für gepaarte Stichproben, † Wilcoxon-Rangsummentests, ‡ t-Tests für ungepaarte Stichproben, § Mann-Whitney-Tests

In Tabelle 4 sind standardisierte z-Werte für die globale kognitive Leistung und kognitive Bereiche (siehe Kapitel 2.3) aufgeführt. Die CKD-Patienten zeigten eine signifikant schlechtere Leistung als die Kontrollpatienten sowohl in der globalen kognitiven Leistung als auch in den fünf kognitiven Bereichen bei der Baseline-Untersuchung. Zum zweiten Erhebungszeitpunkt war der Unterschied im visuokonstruktiven Bereich zwischen den beiden Gruppen nicht mehr signifikant. Der Leistungsunterschied bei der globalen kognitiven Leistung sowie bei den restlichen vier kognitiven Bereichen blieb beim Follow-up bestehen. Die globale kognitive Leistung sowie die einzelnen kognitiven Bereiche blieben innerhalb der CKD- und auch der Kontrollgruppe vom ersten bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt stabil, lediglich der Bereich „Sprache“ verbesserte sich in der CKD-Gruppe signifikant.

Abbildung 5 illustriert die Ausprägung kognitiver Leistung in einzelnen Bereichen bei Kontroll- vs. CKD-Probanden bei Baseline und Follow-up.

Tabelle 4 z-Werte für globale kognitive Leistung und kognitive Bereiche für Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up

	Kontrolle (n = 47)			CKD Stadien 3-5D (n = 73)				
	Baseline	Follow-up	p-Werte Vergleich mit Baseline	Baseline	Follow-up	p-Werte Vergleich mit Baseline	p-Werte Kontrolle vs CKD Baseline	p-Werte Kontrolle vs CKD Follow-up
Globale kognitive Leistung	0,00 ± 0,59	0,00 ± 0,70	0,862*	-0,63 ± 0,76	-0,54 ± 0,79	0,113*	<0,001†	<0,001†
Gedächtnis	0,00 ± 0,64	0,03 ± 0,73	0,742*	-0,38 ± 0,68	-0,32 ± 0,75	0,445*	0,003†	0,013†
Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	0,00 ± 0,99	-0,06 ± 0,83	0,861*	-0,61 ± 1,36	-0,68 ± 1,59	0,723*	0,010†	0,006†
Exekutive Funktionen	-0,03 ± 0,93	0,01 ± 1,21	0,693*	-0,92 ± 1,38	-0,96 ± 1,37	0,827*	<0,001†	<0,001†
Sprache	0,00 ± 0,87	0,07 ± 0,89	0,459*	-0,61 ± 0,85	-0,41 ± 0,94	0,008*	<0,001†	0,006†
Visuokonstruktion	0,00 ± 1,00	-0,26 ± 1,72	0,610*	-1,12 ± 2,28	-0,83 ± 1,62	0,648*	<0,001†	0,069†

Die Daten sind als Mittelwerte der z-Werte ± Standardabweichung dargestellt. Statistische Auswertungsmethoden zur Signifikanzberechnung wurden im Kapitel 2.2.3 näher beschrieben. Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung. Globale kognitive Leistung: Mittelwert der z-Werte aller neuropsychologischen Tests; Gedächtnis: Zahlen- und visuelle Merkspanne (jeweils vor- und rückwärts); Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit: Trail Making Test A; exekutive Funktionen: Farb-Wort-Interferenztest (Interferenzbedingung) und Trail Making Test B; Sprache: Regensburger Wortflüssigkeits-Test ('Tiere' und 'S-Wörter'); Visuokonstruktion: Complex Figure Test (Kopieraufgabe). Die p-Werte mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ sind fett gedruckt dargestellt

Die p-Werte wurden mit folgenden statistischen Verfahren ermittelt: * t-Tests für gepaarte Stichproben, † t-Tests für ungepaarte Stichproben

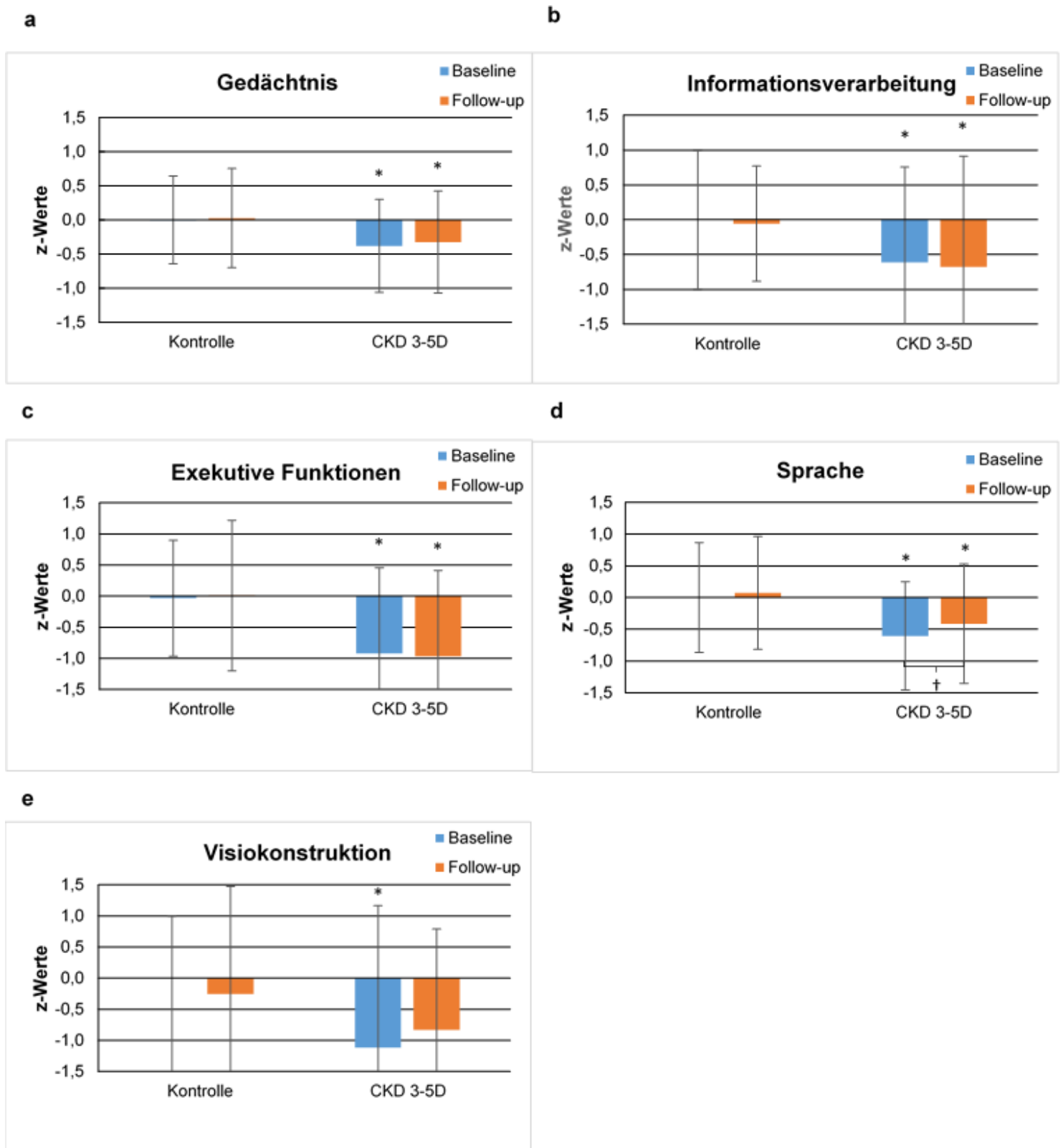


Abbildung 5 Ausprägung kognitiver Bereiche bei Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up

Die Daten sind als Mittelwerte der z-Werte \pm Standardabweichung für jeweilige kognitive Bereiche dargestellt. * $p < 0,05$ steht für den Vergleich zwischen den Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Kontrollpatienten bei Baseline oder Follow-up (ungepaarte t-Tests) bzw. † $p < 0,05$ steht für den Vergleich zwischen Baseline und Follow-up in der Patienten- oder Kontrollgruppe (gepaarte t-Tests). Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung

In Anbetracht fehlender kognitiver Verschlechterung werteten wir post-hoc die statistische Power unserer Analysen im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Daten aus. Bisher ist uns lediglich eine Längsschnittstudie von Davey et al. (2013) bekannt, in der eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung durchgeführt wurde, die eine kognitive Verschlechterung der globalen kognitiven Leistung von 0,075 z-Werten innerhalb von 5 Jahren beschrieb, was einer Verschlechterung von 0,03 z-Werten innerhalb von 2 Jahren entsprechen würde. In unserer Studienkohorte beobachteten wir eine Verbesserung der globalen kognitiven Leistung von $0,06 \pm 0,45$ z-Werten innerhalb von 2 Jahren in der gesamten Kohorte (basierend auf den z-Werten in Tabelle 4). Gemäß durchgeführter statistischer Power-Kalkulationen war unsere Studie in der Lage, die fehlende kognitive Verschlechterung mit einer statistischen Power ($1-\beta$) von 70,7% und einer Fehlerwahrscheinlichkeit (α -Wert) von 5% in einer Kohorte von 120 Patienten nachzuweisen.

3.4 Prädiktoren für Veränderung der globalen kognitiven Leistung

In Tabelle 5 sind Baseline-Prädiktoren für die Veränderung der globalen kognitiven Leistung von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte aufgeführt. Für die statistischen Auswertungen wurden uni- und multivariable lineare Regressionen berechnet. Die Veränderung der globalen kognitiven Leistung wurde als Differenz der Werte der globalen kognitiven Leistung bei der Baseline- und Follow-up-Erhebung (Follow-up minus Baseline) definiert (siehe auch Kapitel 2.3). Wie oben beschrieben, konnten wir im untersuchten Kollektiv keine Verschlechterung der kognitiven Leistung von Baseline zu Follow-up feststellen. Um die Richtung des Einflusses signifikanter Prädiktoren jedoch besser darstellen zu können, verwenden wir im Folgenden den Ausdruck „Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung“ in Bezug auf die Veränderung der globalen kognitiven Leistung bzw. der kognitiven Bereiche.

Tabelle 5 Baseline-Prädiktoren für Veränderung globaler kognitiver Leistung von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert			Modell 1 Korrigiertes R ² =0,005			Modell 2 Korrigiertes R ² =0,087			Modell 3 Korrigiertes R ² =0,041		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,17	-0,35 bis 0,01	0,066	-0,16	-0,36 bis 0,03	0,104	-0,30	-0,50 bis -0,10	0,004	-0,29	-0,52 bis -0,07	0,011
Geschlecht (m vs. w)	-0,01	-0,17 bis 0,17	0,961	0,02	-0,15 bis 0,19	0,848	-0,01	-0,17 bis 0,16	0,973	-0,05	-0,22 bis 0,13	0,580
Bildung	0,02	-0,16 bis 0,20	0,823	-0,02	-0,21 bis 0,17	0,837	0,06	-0,14 bis 0,25	0,572	0,04	-0,17 bis 0,24	0,716
eGFR	-0,12	-0,30 bis 0,06	0,180	-0,10	-0,28 bis 0,09	0,300	0,01	-0,19 bis 0,19	0,998	0,08	-0,15 bis 0,30	0,498
Systolischer Blutdruck	-0,06	-0,24 bis 0,13	0,549							0,06	-0,14 bis 0,26	0,554
HbA1c	-0,08	-0,26 bis 0,11	0,418							-0,14	-0,33 bis 0,07	0,161
Gesamtcholesterin	0,06	-0,12 bis 0,24	0,525							-0,01	-0,21 bis 0,19	0,947
Fibrinogen	0,10	-0,09 bis 0,28	0,295							0,09	-0,12 bis 0,30	0,403
IMT	-0,18	-0,36 bis -0,01	0,049									
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK	-0,15	-0,31 bis 0,02	0,079									
Baseline GKL	-0,21	-0,39 bis -0,03	0,023				-0,35	-0,56 bis -0,14	0,001	-0,32	-0,54 bis -0,09	0,006

Tabelle 5 Fortsetzung

	Modell 4 Korrigiertes R ² =0,083			Modell 5 Korrigiertes R ² =0,109		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,21	-0,43 bis 0,01	0,065	-0,28	-0,48 bis -0,08	0,007
Geschlecht (m vs. w)	0,05	-0,12 bis 0,23	0,569	0,03	-0,14 bis 0,20	0,708
Bildung	0,06	-0,14 bis 0,25	0,570	0,02	-0,17 bis 0,22	0,803
eGFR	-0,02	-0,21 bis 0,17	0,820	0,01	-0,18 bis 0,19	0,944
Systolischer Blutdruck						
HbA1c						
Gesamtcholesterin						
Fibrinogen						
IMT	-0,18	-0,39 bis 0,03	0,093			
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK				-0,17	-0,33 bis 0,01	0,053
Baseline GKL	-0,32	-0,54 bis -0,11	0,003	-0,37	-0,58 bis -0,17	0,001

β, standardisiertes Regressionsgewicht; B, unstandardisiertes Regressionsgewicht; CI, Konfidenzintervall; eGFR, geschätzte glomeruläre Funktionsrate; GKL, globale kognitive Leistung; HbA1c, Glykohämoglobin; IMT, Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Communis; KHK, koronare Herzkrankheit; m, männlich; p, p-Wert; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA, transiente ischämische Attacke; w, weiblich. Die p-Werte mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ sind fett gedruckt dargestellt

In univariablen Regressionen waren folgende Faktoren als Prädiktoren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung globaler kognitiver Leistung signifikant bzw. tendenziell signifikant: hohes Alter ($\beta = -0,17$, 95% CI = -0,35 bis 0,01, $p = 0,066$), hohe IMT ($\beta = -0,18$, 95% CI = -0,36 bis 0,01, $p = 0,049$), Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen (KHK, Schlaganfall/ TIA oder pAVK) ($B = -0,15$, 95% CI = -0,31 bis 0,02, $p = 0,079$) sowie hohe globale kognitive Leistung bei Baseline ($\beta = -0,21$, 95% CI = -0,39 bis -0,03, $p = 0,023$).

In multivariablen Regressionen (für die Beschreibung der Modelle siehe Kapitel 2.4) waren folgende Prädiktoren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung globaler kognitiver Leistung signifikant bzw. tendenziell signifikant: hohes Alter ($\beta = -0,28$, 95% CI = -0,48 bis -0,08, $p = 0,007$; siehe Modell 5), Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen ($B = -0,17$, 95% CI = -0,33 bis 0,01, $p = 0,053$; siehe Modell 5) sowie hohe globale kognitive Leistung bei Baseline ($\beta = -0,37$, 95% CI = -0,58 bis -0,17, $p = 0,001$; siehe Modell 5). Kardiovaskuläre Risikofaktoren (systolischer Blutdruck, HbA1c, Gesamtcholesterin; siehe Modell 3), Fibrinogen (siehe Modell 3) und IMT (siehe Modell 4) als Marker für Inflammation und Arteriosklerose waren als Prädiktoren nicht signifikant.

In Abbildung 6 sind die wichtigsten Einflussfaktoren aus univariablen Regressionsanalysen graphisch dargestellt.

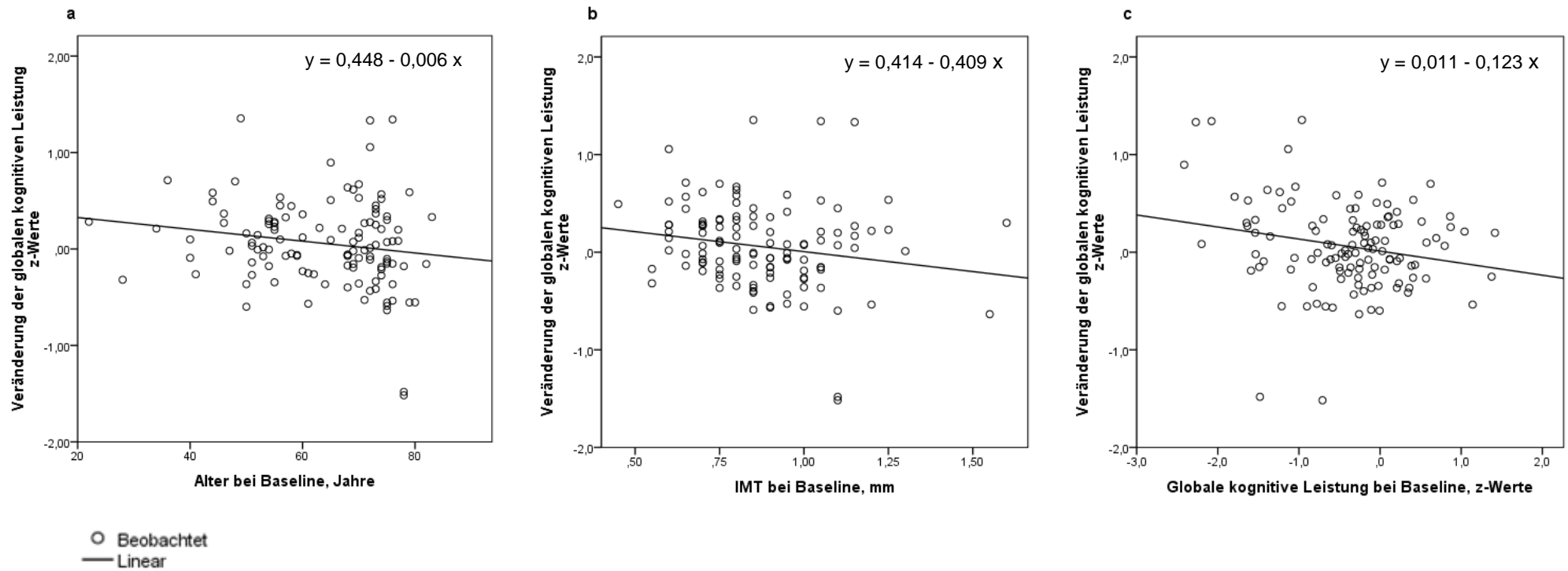


Abbildung 5 Zusammenhang zwischen der Veränderung der globalen kognitiven Leistung (Follow-up minus Baseline) und den Baseline-Werten für Alter (a), IMT (b) und globale kognitive Leistung (c). Die Parameterschätzungen (Konstanten, b1-Gewichte) stammen aus Ergebnissen univariabler Regressionen. Abkürzungen: IMT, Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Communis

Ausgehend von der Beobachtung von Davey et al. (2013), dass die Veränderung von eGFR über die Zeit und nicht die eGFR-Werte bei Baseline Veränderung kognitiver Leistung von Baseline zu Follow-up vorhersagen konnten, analysierten wir ebenfalls den Einfluss der Veränderung einzelner Prädiktoren (Differenz: Follow-up minus Baseline) auf globale kognitive Leistung. In unseren Auswertungen konnte die Veränderung globaler kognitiver Leistung anhand der Veränderungen der eGFR, der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der arteriosklerotischen Marker nicht vorhergesagt werden (siehe Anhang, Tabelle S1).

3.5 Prädiktoren für Veränderungen in kognitiven Bereichen

Im nächsten Schritt führten wir - ähnlich wie die Auswertungen für die Veränderung der globalen kognitiven Leistung - uni- und multivariable Regressionsanalysen mit Baseline-Prädiktoren für die Veränderungen in den fünf kognitiven Bereichen vom Baseline- zum Follow-up (Follow-up minus Baseline) durch. Die Ergebnisse sind im Anhang in den Tabellen S2 bis S6 dargestellt.

Prädiktoren für die Veränderung im Bereich „Gedächtnis“

In univariablen Regressionen waren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung im Bereich „Gedächtnis“ hohes Alter ($\beta = -0,16$, 95% CI = -0,34 bis 0,02, $p = 0,086$; siehe Anhang, Tabelle S2) sowie hohe Baseline-Gedächtnisleistung ($\beta = -0,32$, 95% CI = -0,49 bis -0,15, $p < 0,001$) signifikant bzw. tendenziell signifikant.

In multivariablen Regressionen waren überwiegend dieselben Prädiktoren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung in diesem Bereich signifikant bzw. tendenziell signifikant (siehe Anhang, Tabelle S2): hohes Alter ($\beta = -0,27$, 95% CI = -0,45 bis -0,07, $p = 0,009$; siehe Modell 3) sowie hohe kognitive Leistung im Gedächtnisbereich bei Baseline ($\beta = -0,41$, 95% CI = -0,61 bis -0,22, $p < 0,001$; siehe Modell 3). Zusätzlich waren hohe IMT ($\beta = -0,17$, 95% CI = -0,38 bis -0,21, $p = 0,092$; siehe Modell 4) sowie Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen ($\beta = -0,21$, 95% CI = -0,43 bis 0,01, $p = 0,060$; siehe Modell 5) als Prädiktoren tendenziell signifikant.

Prädiktoren für die Veränderung im Bereich

„Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“

In univariablen Regressionen war für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung im Bereich „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ lediglich hohe Baseline-Leistung in diesem Bereich signifikant ($\beta = -0,44$, 95% CI = -0,61 bis -0,28, $p < 0,001$; siehe Anhang, Tabelle S3).

In multivariablen Regressionen waren als Prädiktoren hohes Alter ($\beta = -0,36$, 95% CI = -0,56 bis -0,17, $p < 0,001$; siehe Modell 3) in Kombination mit hoher Baseline-Leistung für Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ($\beta = -0,57$, 95% CI = -0,75 bis -0,39, $p < 0,001$; siehe Modell 3) für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung in diesem Bereich signifikant. Im Unterschied zu dem Bereich „Gedächtnis“ konnten wir hier eGFR (niedrige Werte) als tendenziell signifikanten Prädiktor für den Leistungsabfall im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beobachten ($\beta = 0,19$, 95% CI = -0,01 bis 0,38, $p = 0,056$; siehe Modell 3).

Prädiktoren für die Veränderung im Bereich „exekutive Funktionen“

Die univariablen sowie multivariablen Regressionen für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung im Bereich der exekutiven Funktionen ergaben ein ähnliches Bild wie für den Bereich „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ (siehe Anhang, Tabelle S4). So war in univariablen Regressionen nur die hohe Leistung bei Baseline für den Bereich exekutiver Funktionen signifikant prädiktiv ($\beta = -0,20$, 95% CI = -0,38 bis -0,02, $p = 0,034$).

In multivariablen Regressionen waren als Prädiktoren hohes Alter ($\beta = -0,24$, 95% CI = -0,46 bis -0,02, $p = 0,033$; siehe Modell 5), hohe Baseline-Leistung für exekutive Funktionen ($\beta = -0,38$, 95% CI = -0,60 bis -0,17, $p = 0,001$; siehe Modell 5) sowie niedrige eGFR-Werte ($\beta = 0,19$, 95% CI = 0,01 bis 0,38, $p = 0,050$; siehe Modell 5) für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung in diesem Bereich (auch tendenziell) signifikant.

Prädiktoren für die Veränderung im Bereich „Sprache“

In univariablen Regressionen waren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung im Bereich „Sprache“ folgende Prädiktoren signifikant (siehe Anhang, Tabelle S5): hohe eGFR ($\beta = -0,25$, 95% CI = -0,43 bis -0,07, $p = 0,008$), niedriges Fibrinogen ($\beta = 0,20$, 95% CI = 0,01 bis 0,38, $p = 0,036$) sowie hohe

Baseline-Leistung in diesem kognitiven Bereich signifikant ($\beta = -0,26$, 95% CI = -0,44 bis -0,08, $p = 0,004$).

In multivariablen Regressionen waren als Prädiktoren hohe eGFR ($\beta = -0,24$, 95% CI = -0,43 bis 0,05, $p = 0,012$; siehe Modell 1) sowie hohe Baseline-Leistung für den Bereich „Sprache“ signifikant ($\beta = -0,24$, 95% CI = -0,44 bis -0,05, $p = 0,015$; siehe Modell 2). Das Alter war im Unterschied zu den anderen kognitiven Bereichen hierbei nicht signifikant.

Prädiktoren für die Veränderung im Bereich „Visuokonstruktion“

In univariablen Regressionen waren zwei Prädiktoren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung im Bereich „Visuokonstruktion“ signifikant (siehe Anhang, Tabelle S6): niedriges Fibrinogen ($\beta = 0,19$, 95% CI = 0,01 bis 0,38, $p = 0,048$) sowie hohe Baseline-Leistung in diesem kognitiven Bereich signifikant ($\beta = -0,67$, 95% CI = -0,81 bis -0,53, $p < 0,001$).

In multivariablen Regressionen konnten wir im Unterschied zu den anderen kognitiven Bereichen niedrige Bildung ($\beta = 0,21$, 95% CI = 0,06 bis 0,36, $p = 0,006$; siehe Modell 3) in Kombination mit hohem Alter ($\beta = -0,21$, 95% CI = -0,36 bis -0,06, $p = 0,007$; siehe Modell 3) und hohen Baseline-Werten für Visuokonstruktion ($\beta = -0,76$, 95% CI = -0,91 bis -0,61, $p < 0,001$; siehe Modell 3) als signifikante Prädiktoren für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung in diesem Bereich identifizieren.

4 Diskussion

In unserer Studie untersuchten wir die kognitive Leistung in einem Kollektiv bestehend aus Patienten mit CKD und Kontrollprobanden, die in der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikum Essen in Kooperation mit niedergelassenen Hausärzten rekrutiert wurden und ähnliche kardiovaskuläre Risikoprofile aufwiesen. Wir konnten zeigen, dass die kognitive Leistung in den beiden Probandenkollektiven während des 2-jährigen Follow-ups insgesamt sehr stabil blieb.

In der ersten Hypothese nahmen wir an, dass die globale kognitive Leistung bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren abnimmt. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass die globale kognitive Leistung sehr stabil blieb: Es gab keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den Baseline- und Follow-up-Ergebnissen innerhalb des untersuchten Kollektivs. Der signifikante Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe in der globalen kognitiven Leistung – wie wir bereits bei den Auswertungen der Baseline-Daten berichtet hatten (Seidel et al., 2013) – blieb bestehen: Die CKD-Patienten zeigten eine signifikant schlechtere Leistung zu den beiden Untersuchungszeitpunkten verglichen mit den nierengesunden Kontrollprobanden.

In der zweiten Hypothese nahmen wir an, dass die Veränderung der kognitiven Leistung bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren je nach kognitivem Bereich variiert. Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Leistungen in den fünf kognitiven Bereichen sich unterschiedlich stark veränderten. Wir konnten jedoch in keinem der Bereiche einen Leistungsabfall bei unseren CKD-Patienten feststellen. In einigen Bereichen zeigte sich sogar eine Leistungszunahme, wie z. B. im sprachlichen Bereich. Im Bereich der Visuokonstruktion verbesserte sich die Leistung der CKD-Patienten leicht, aber nicht signifikant. Durch eine gleichzeitige geringe, nicht signifikante Abnahme der visuokonstruktiven Leistung bei den Kontrollpatienten gab es beim Follow-up keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr, der initial bei der Baseline-Auswertung bestand (siehe Seidel et al., 2013). Ein Vergleich der Ergebnisse einzelner Tests bestätigte diese Beobachtungen: Bei vier Tests (visuelle Merkspanne rückwärts; FWIT, Interferenzbedingung; RWT, „Tiere“; RWT, „S-Wörter“) zeigte sich eine signifikante Leistungszunahme in der CKD-Gruppe innerhalb des Follow-up-Zeitraums. Die Leistungsverbesserung könnte durch eine Vertrautheit mit der

Testsituation bei der Follow-up-Untersuchung oder als Effekt der Testwiederholung (Zehnder et al., 2007) erklärt werden. Die Vertrautheit mit der Testsituation scheint eine plausible Erklärung zu sein, die als Ausdruck signifikant niedrigerer Angstwerte bei der Follow-up-Erhebung im Vergleich zu den Baseline-Werten in den beiden Probandengruppen interpretiert werden könnte.

Bezüglich der Testwiederholungseffekte fanden wir in den entsprechenden Testmanualen folgende Angaben. Im WMS-R-Manual (Härtling et al., 2004) waren die Daten zur Retestreliabilität (6 Monate) für ein Kollektiv bestehend aus 40 neurologisch und psychiatrisch gesunden Probanden aus verschiedenen Altersgruppen (Altersbereich von 15 bis 74 Jahren) aufgeführt. Der Mittelwert für die visuelle Merkspanne (vor- und rückwärts zusammengefasst) betrug bei der ersten Untersuchung 17,05 (SD = 2,93), bei der zweiten Untersuchung lag der Mittelwert bei 18,05 (SD = 2,25). Der Stabilitätskoeffizient betrug $r_{tt} = 0,60$. Im Vergleich dazu betrug in unserer Studie der Mittelwert der Summe beider Subtests bei der Baseline-Untersuchung 14,30 (SD = 2,37) in der Kontrollgruppe und 13,71 (SD = 2,77) in der CKD-Gruppe. Bei der Follow-up-Untersuchung lagen die entsprechenden Mittelwerte bei 14,49 (SD = 3,07) in der Kontrollgruppe und bei 14,20 (SD = 2,88) in der CKD-Gruppe. Die Korrelation zwischen den beiden Messzeitpunkten für die gesamte Stichprobe betrug $r = 0,49$ ($p < 0,01$). Die Mittelwerte unserer Probanden waren insgesamt niedriger, was durch Altersunterschiede zwischen unserem Probandenkollektiv und dem Probandenkollektiv, das im Rahmen der Testvalidierung durch Härtling et al. untersucht wurde, erklärt werden könnte. Außerdem wiesen unsere Probanden kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen auf bzw. waren an CKD erkrankt. Bezüglich der Leistungsveränderung von Baseline zu Follow-up war der zeitliche Abstand von 2 Jahren zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten in unserer Studie deutlich größer als in der Untersuchung von Härtling et al. Dies könnte ein Grund für den niedrigeren Korrelationswert in unserer Stichprobe im Vergleich zu den Angaben aus dem Manual sein. Die Retestreliabilität für den RWT wurde an einer Stichprobe von 80 jungen gesunden Probanden (Alter $22,06 \pm 2,78$ Jahre) erhoben. Das Retestintervall betrug 3 Wochen. Für den Untertest "S-Wörter" betrug der Mittelwert bei der ersten Untersuchung 27,96 (SD = 6,83), bei dem Retest lag der Mittelwert bei 32,17 (SD = 6,04), die Reteststabilität betrug $r = 0,82$. Für den Untertest "Tiere" betrug der Mittelwert bei der ersten

Untersuchung 42,96 (SD = 9,45), bei der zweiten Untersuchung lag der Mittelwert bei 45,57 (SD = 9,69), die Reteststabilität betrug $r = 0,85$. Auch bei diesen beiden Subtests nahm lt. Manualangaben die Leistung in der Normierungsstichprobe zu. Im Testmanual lassen sich jedoch keine Angaben zu der Signifikanz finden. Bei unseren CKD-Patienten beobachteten wir eine signifikante Leistungszunahme in den beiden Subtests innerhalb von 2 Jahren (RWT, „Tiere“, Zunahme von $27,6 \pm 8,0$ auf $29,2 \pm 8,9$, $p = 0,028$; RWT, „S-Wörter“, Zunahme von $15,5 \pm 6,5$ auf $16,9 \pm 6,8$, $p = 0,044$). In unserer Kontrollgruppe gab es keine signifikante Veränderung. Die Korrelation zwischen den beiden Messzeitpunkten in der Gesamtstichprobe betrug $r = 0,70$ ($p < 0,01$) für den Subtest „Tiere“ und $r = 0,74$ für den Subtest „S-Wörter“. Die von den Testautoren untersuchte Stichprobe war im Durchschnitt jünger als unser Probandenkollektiv und das Untersuchungsintervall war deutlich kürzer im Vergleich zu dem aus unserer Studie. Im Manual des FWIT (Bäumler, 1985) fanden wir einen Wert für die Wiederholungszuverlässigkeit von 0,93 ohne Angaben von Mittelwerten und Zeitangaben für Retestintervall. Die entsprechende Korrelation in unserer Stichprobe betrug $r = 0,86$ ($p < 0,01$). Insgesamt zeigten die hier aufgeführten Retest-Untersuchungen, dass eine Leistungszunahme alleine durch Testwiederholung möglich war.

In der dritten Hypothese nahmen wir an, dass die Veränderung der kognitiven Leistung bei CKD-Patienten innerhalb von 2 Jahren im Vergleich zu den Kontrollprobanden stärker ausgeprägt ist. Wie wir oben im Zusammenhang mit der zweiten Hypothese erläutert hatten, blieb die globale kognitive Leistung im untersuchten Zeitraum sehr stabil. Bei der Auswertung von Ergebnissen einzelner Tests beobachteten wir jedoch in der CKD-Gruppe eine signifikante Leistungszunahme bei vier Tests, wobei die entsprechenden Werte in der Kontrollgruppe nahezu unverändert blieben. Die CKD-Patienten sowie die Kontrollprobanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen waren an der medizinischen Versorgung im Universitätsklinikum Essen eng angebunden, regelmäßig untersucht und nach den neusten medizinischen Erkenntnissen behandelt. Die erhobenen medizinischen Parameter zur Beschreibung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen blieben innerhalb des Untersuchungszeitraums weitestgehend unverändert, zwei Parameter (Gesamtcholesterin und IMT) verbesserten sich sogar, was für eine teilweise

Verbesserung des somatischen Zustandes der CKD-Patienten sprach. Diese Vorgehensweise könnte die Erkrankungsfolgen auf der kognitiven Ebene positiv beeinflussen, wodurch die CKD-Patienten, aber auch die Kontrollprobanden mit ausgeprägten kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, ihr prämorbidest kognitives Niveau länger aufrechterhalten könnten.

In der vierten Hypothese nahmen wir an, dass die Veränderung der kognitiven Leistung innerhalb von 2 Jahren in der Gesamtgruppe durch kognitive Leistung bei Baseline sowie durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen beeinflusst wird. Die Auswertungen der Regressionsmodelle zeigten, dass eine hohe kognitive Leistung bei Baseline und das Alter bei Baseline die einzigen signifikanten Prädiktoren für eine Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung der kognitiven Leistung in der untersuchten Studienkohorte waren. So war die hohe kognitive Leistung bei Baseline (globale kognitive Leistung und Leistungen in einzelnen kognitiven Bereichen) ein signifikanter Prädiktor für eine Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung sowohl der globalen kognitiven Leistung als auch einzelner kognitiver Bereiche. Hohes Alter war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für globale kognitive Leistung und für alle einzelnen kognitiven Bereiche - mit Ausnahme von Sprache. Weitere Prädiktoren wie Bildung, IMT, Fibrinogen, eGFR zeigten nur in einigen wenigen Analysen einen signifikanten Einfluss auf kognitive Leistung, welcher sich vor allem durch Interkorrelationen von Variablen bzw. Multikollinearität (Backhaus et al., 2008) und zufällige Effekte durch multiples Testen erklären lässt (Victor et al., 2010).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beobachteten die meisten bisherigen Studien eine Leistungsabnahme innerhalb des untersuchten Zeitraums (Etgen, 2015). Die Probanden aus den zitierten Studien wurden meist außerhalb eines Krankenhauses rekrutiert (Kurella et al., 2005; Slinin et al., 2008; Etgen et al., 2009; Khatri et al., 2009; Jassal et al., 2010; Feng et al., 2012) und die Kontrollprobanden wiesen nur teilweise die mit den CKD-Patienten vergleichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen auf (Barzilay et al., 2011; Darsie et al., 2014). In vielen Studien war CKD kein Untersuchungsgegenstand von primärer Bedeutung. Außerdem wurde kognitive Leistung mit Screening-Verfahren wie MMSE (Feng et al., 2012; Helmer et al., 2011; Jassal et al., 2010; Wang et al., 2010; Weng et al., 2012), 3MS (Kurella et al., 2005; Slinin et al., 2008) oder mittels eines Telefoninterviews (Khatri et al., 2009; Kurella Tamura,

Muntner et al., 2011) erhoben. Lediglich in zwei uns bekannten Studien wurde eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie für die Erfassung kognitiver Leistung – allerdings in bevölkerungsbasierten Kohorten - eingesetzt (Buchman et al., 2009; Davey et al., 2013). Davey et al. (2013) erfassten in ihrer bevölkerungsbasierten Maine-Syracuse Longitudinal Study zur Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Zusammenhang mit kognitiver Funktion kognitive Veränderungen bei 590 Probanden mit 17 kognitiven Tests über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dabei stellten sie – ähnlich wie in unserer Studie - keinen Zusammenhang zwischen der Baseline-eGFR und der Veränderung kognitiver Funktionen fest. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beobachteten sie jedoch einen Zusammenhang zwischen einem schnelleren Abfall log-transformierter eGFR-Werte und einer schnelleren Verschlechterung kognitiver Leistung (adjustiert für kognitive Leistung bei Baseline, renale Funktion sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz der Ergebnisse wäre die Stabilität der Nierenfunktion in unserer Kohorte. Nur bei 16,4% unserer CKD-Patienten sowie 25,5% unserer Kontrollprobanden veränderte sich die Nierenfunktion innerhalb des Untersuchungszeitraums klinisch relevant ($>3\text{ml/min/1,73 m}^2$ pro Jahr), während dies bei Davey et al. in 36,9% der untersuchten Fälle eintrat. Das Durchschnittsalter der untersuchten Kohorte (61,1 Jahre) war mit unserer vergleichbar, die Ausprägung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen war jedoch geringer im Vergleich zu unseren Probanden. In unserer Studie beobachteten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherer Baseline-eGFR und einer Verschlechterung bzw. geringerer Verbesserung kognitiver Leistung nur im Bereich „Sprache“. Die Signifikanz zeigte sich nur in univariablen Modellen und in einem multivariablen Modell (adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildung). Vergleichbare psychometrische Tests für den Bereich „Sprache“ wurden in der Studie von Davey et al. nicht eingesetzt.

Im Unterschied zu den Ergebnissen von Davey et al. (2013) beschrieben Buchman et al. (2009) einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigerer Baseline-eGFR und einer schnelleren kognitiven Verschlechterung. Im Rahmen des „Rush Memory and Aging Projects“ untersuchten die Autoren prospektiv 886 Probanden, die nicht an Demenz erkrankt waren, mit 19 kognitiven Tests, mit dem Ziel, Risikofaktoren für das Auftreten von Alzheimer Demenz zu identifizieren. Die

Follow-up-Zeitspanne war in dieser Studie etwas länger im Vergleich zu unserer ($3,4 \pm 1,4$ Jahre), die untersuchte Kohorte war jedoch viel älter (Alter = $80,6 \pm 7,5$ Jahre). Der relevante Altersunterschied könnte die stärker ausgeprägte kognitive Leistungsabnahme, insbesondere im mnestischen Bereich, in dem bekanntlich eine schnellere Abnahme im Alter erfolgt, vor allem im Zusammenhang mit Alzheimer Demenz (vgl. Diagnosekriterien nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revised Edition, American Psychiatric Association, 1994) erklären.

Zusammenfassend könnte man als wichtigste Einflussfaktoren auf die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung der kognitiven Leistung bei CKD in der NT^{CVD}-Kohorte das hohe Alter und eine gute medizinische Versorgung benennen. Der Einfluss von fortschreitendem Alter auf kognitive Funktionen – unabhängig von CKD – ist allgemein bekannt (Hedden & Gabrieli, 2004). Dieser Einfluss lässt sich anhand von vorhandenen Altersnormen für den jeweiligen Test beurteilen. Als Ausdruck einer guten medizinischen Versorgung könnte der stabile Gesundheitszustand unserer Patienten innerhalb von 2 Jahren angesehen werden. Die für die CKD-Erkrankung relevanten medizinischen Parameter (hier: eGFR) blieben innerhalb des Untersuchungszeitraums nahezu unverändert. Die Ausprägung einiger relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren verbesserte sich sogar (Gesamtcholesterin, IMT).

In multivariablen Regressionen war der Einfluss hoher kognitiver Baseline-Leistung für die Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung sowohl der globalen kognitiven Leistung als auch einzelner kognitiver Bereiche signifikant. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte man das statistische Phänomen „regression to the mean“ berücksichtigen (Barnett et al., 2005). Aufgrund zufälliger Fehler bei der Messung beobachteter Werte sind diese mehr oder weniger von dem wahren Wert entfernt. Bei den wiederholten Messungen neigen die extrem hohen und extrem niedrigen Werte (hier: kognitive Leistung) dazu, sich dem wahren (Mittel-) Wert anzunähern.

Die Stärken unserer Studie bestanden zum einen im Längsschnittdesign. Die teilnehmenden Probanden wurden zudem vorab mit gezielten Fragestellungen bezüglich der Nierenfunktion rekrutiert und eingehend untersucht. Die neuropsychologische Untersuchung beinhaltete eine ausführliche Testbatterie, die relevante kognitive Bereiche erfasste. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und

Erkrankungen der Patienten mit CKD wurden durch ein ausgewähltes Kollektiv der Kontrollprobanden mit vergleichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen kontrolliert. Die Einschränkungen unserer Studie bestanden darin, dass die von uns untersuchte Kohorte (N = 120) im Vergleich zu den anderen, vor allem bevölkerungsbasierten Studien, relativ klein war. Die Datenerhebungen und Untersuchungen erfolgten nur zu zwei Zeitpunkten. Die renale Funktion wurde lediglich anhand von eGFR beurteilt. In unserer Studie berechneten wir im Rahmen der statistischen Auswertungen multiple Regressionsmodelle mit verschiedenen Einflussfaktoren, welche wir aufgrund unseres explorativen Vorgehens - weil aus der Literatur zu dem Zusammenhang zwischen CKD und kognitiven Veränderungen über die Zeit noch wenig bekannt ist - nicht für die Anzahl der Vergleiche korrigierten (Bonferroni-Korrektur). Dieses Auswertungsprozedere könnte zum Teil zufällige signifikante Ergebnisse erzeugen. Andererseits waren unsere Hauptaussagen, dass hohes Alter und kognitive Leistung bei Baseline signifikant mit kognitiver Verschlechterung bzw. geringerer Verbesserung im Follow-up assoziiert waren, über alle betrachteten Regressionsmodelle konsistent und dies mit hohen Signifikanzen, welche auch noch Korrekturen für multiple Vergleiche bestehen blieben.

Weitere umfangreiche, möglichst multizentrische Studien mit größeren Patientenzahlen, längeren Follow-up-Zeiträumen sowie mehreren Untersuchungszeitpunkten sind notwendig, um Zusammenhänge zwischen chronischer Nierenerkrankung, kognitiver Leistung und vaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen in anderen medizinischen Umgebungen zu klären. Des Weiteres sind zukünftige bildgebende Studien mit CKD-Patienten von Bedeutung, um Mechanismen und Folgen der CKD auf der Ebene der Hirnfunktionen besser verstehen zu können.

Zusammenfassung

Einleitung. Viele Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) weisen kognitive Defizite und gleichzeitig kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen auf. Wie sich die kognitive Leistung bei CKD-Patienten im zeitlichen Verlauf ändert und welche Rolle dabei kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen spielen, ist bislang unklar.

Methode. In unserer Studie wurden 120 Probanden (73 Patienten mit CKD, Stadium 3-5D, Alter $64,3 \pm 13,6$ Jahre und 47 Kontrollpatienten mit vergleichbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, Alter $62,6 \pm 10,2$ Jahre) im Rahmen der Studie „New Tools for the Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease“ (NT^{CVD}) bei Baseline und nach 2 Jahren untersucht. Die Nierenfunktion wurde anhand von eGFR beurteilt. Die neuropsychologische Untersuchung bestand aus zehn Tests, die fünf kognitive Bereiche erfassten.

Ergebnisse. Die Nierenfunktion, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen sowie kognitive Leistungen blieben innerhalb von 2 Jahren in den beiden Patientengruppen sehr stabil. Der Summenwert für globale kognitive Leistung veränderte sich von Baseline (BL) zum Follow-up (FU) in den beiden Patientengruppen nahezu nicht ($z = -0,63 \pm 0,76$ bei BL vs. $z = -0,54 \pm 0,79$ bei FU, $p = 0,113$ für CKD-Patienten; $z = -0,01 \pm 0,59$ bei BL vs. $z = 0,01 \pm 0,70$ bei FU, $p = 0,862$ für Kontrollpatienten). Es gab eine signifikante Verbesserung im kognitiven Bereich „Sprache“ bei CKD-Patienten ($z = -0,61 \pm 0,85$ bei BL vs. $z = -0,41 \pm 0,94$ bei FU, $p = 0,008$). Das Gesamtcholesterin verringerte sich in den beiden Patientengruppen innerhalb des Untersuchungszeitraums signifikant, die Intima-Media-Dicke nahm in der CKD-Gruppe signifikant ab. Die wichtigsten Prädiktoren für eine Verschlechterung bzw. geringere Verbesserung der globalen kognitiven Leistung in multivariablen Regressionsanalysen waren hohes Alter und hohe kognitive Leistung zum Zeitpunkt der Baseline.

Diskussion. In der NT^{CVD}-Kohorte, die engmaschig untersucht und optimal behandelt wurde, trat keine kognitive Verschlechterung innerhalb von 2 Jahren auf. Unsere Daten betonten die Bedeutung der Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Außerdem erlaubten unsere Ergebnisse anzunehmen, dass bei einer optimalen medizinischen Behandlung von CKD-Patienten eine kognitive Verschlechterung im Erkrankungsverlauf vermieden werden könnte.

Literaturverzeichnis

1. Abdel-Kader, K., Dew, M.A., Bhatnagar, M., Argyropoulos, C., Karpov, I., Switzer, G., Unruh, M.L. (2010): Numeracy skills in CKD: correlates and outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 1566-1573.
2. American Psychiatric Association (APA) (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revised Edition (DSM-IV). Washington, DC: APA.
3. Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K.W. (2000): Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). Göttingen: Hogrefe.
4. Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., Weiber, R. (2008): Multivariate Analysemethoden. 12. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; s. bes. S. 87-89.
5. Barnett, A.G., van der Pols, J.C., Dobson, A.J. (2005): Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int. J. Epidemiol.* 34, 215-220.
6. Barzilay, J.I., Gao, P., O'Donnell, M., Mann, J.F., Anderson, C., Fagard, R., Probstfield, J., Dagenais, G.R., Teo, K., Yusuf, S.; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. (2011): Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies. *Arch. Intern. Med.* 171, 142-150.
7. Bastos-Leite, A.J., Kuijter, J.P., Rombouts, S.A., Sanz-Arigita, E., van Straaten, E.C., Gouw, A.A. van der Flier, W.M., Scheltens, P., Barkhof, F. (2008): Cerebral blood flow by using pulsed arterial spin-labeling in elderly subjects with white matter hyperintensities. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 1296–1301.
8. Bäumler, G. (1985): Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Göttingen: Hogrefe.
9. Bos, M.J., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Breteler, M.M.B. (2007): Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*, 38, 3127-3132.
10. Buchman, A.S., Tanne, D., Boyle, P.A., Shah, R.C., Leurgans, S.E., Bennett, D.A. (2009): Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 73, 920-927.
11. Darsie, B., Shlipak, M.G., Sarnak, M.J., Katz, R., Fitzpatrick, A.L., Odden, M.C. (2014): Kidney function and cognitive health in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 180, 68-75.

12. Davey, A., Elias, M.F., Robbins, M.A., Seliger, S.L., Dore, G.A. (2013): Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol. Dial. Transplant.* 28, 1810-1819.
13. Dichgans M., Leys D. (2017): Vascular cognitive impairment. *Circ. Res.* 120, 573-591.
14. Drechsler, R. (2007): Exekutive Funktionen. Übersicht und Taxonomie. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 18, 233-248.
15. Elias, M.F., Elias, P.K., Seliger, S.L., Narsipur, S.S., Dore, G.A., Robbins, M.A. (2009): Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 2446–2452.
16. Etgen, T., Sander, D., Chonchol, M., Briesenick, C., Poppert, H., Förstl, H., Bickel, H. (2009): Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADe study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 3144-3150.
17. Etgen T. (2015): Kidney disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res. Ther.* 7, 29.
18. Feng, L., Yap, K.B., Yeoh, L.Y., Ng, T.P. (2012): Kidney function and cognitive and functional decline in elderly adults: findings from the Singapore longitudinal aging study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60, 1208-1214.
19. Foley, R.N., Parfrey, P.S., Sarnak, M. (1998): Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney. Dis.* 32, 112–119.
20. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975): “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
21. Gronewold, J., Todica, O., Seidel, U.K., Volsek, M., Kribben, A., Bruck, H., Hermann, D.M. (2016): Cognitive performance is highly stable over a 2-year-follow-up in chronic kidney disease patients in a dedicated medical environment. *PLoS One* 11, e0166530, Online-Publikation.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166530>

22. Hailpern, S.M., Melamed, M.L., Cohen, H.W., Hostetter, T.H. (2007): Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 2205–2213.
23. Härting, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, U., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J. (Hrsg.) (2000): Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition. Bern: Hans Huber.
24. Hedden, T., Gabrieli, J.D. (2004): Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. rev. Neurosci.* 5: 87-96.
25. Helmer, C., Stengel, B., Metzger, M., Froissart, M., Massy, Z.A., Tzourio, C., Berr, C., Dartigues, J.F. (2011): Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 77, 2043-2051.
26. Hermann, D.M., Kribben, A., Bruck, H. (2014): Cognitive impairment in chronic kidney disease: clinical findings, risk factors and consequences for patient care. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 121, 627-632.
27. Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R. P. (2005): Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). Bern: Hans Huber.
28. Ikram, M.A., Vernooij, M.W., Hofman, A., Niessen, W.J., van der Lugt, A., Breteler, M.M. (2008): Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 39, 55–61.
29. Jassal, S.K., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E. (2010): A prospective study of albuminuria and cognitive function in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am. J. Epidemiol.* 171, 277-286.
30. Jellinger, K.A. (2007): The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol.* 113, 349–388.
31. Khatri, M., Wright, C.B., Nickolas, T.L., Yoshita, M., Paik, M.C., Kranwinkel, G., Sacco, R.L., DeCarli, C. (2007): Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 38, 3121-3166.
32. Khatri, M., Nickolas, T., Moon, Y.P., Paik, M.C., Rundek, T., Elkind, M.S., Sacco, R.L., Wright, C.B. (2009): CKD associates with cognitive decline. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 2427-2432.

33. Koren-Morag, N., Goldbourt, U., Tanne, D. (2006): Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology* 67, 224–228.
34. Kurella, M., Chertow, G. M., Luan, J., Yaffe, K. (2004): Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 1863–1869.
35. Kurella, M., Chertow, G.M., Fried, L.F., Cummings, S.R., Harris, T., Simonsick, E., Satterfield, S., Ayonayon, H., Yaffe, K. (2005): Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 2127-2133.
36. Kurella Tamura, M., Xie, D., Yaffe, K., Cohen, D.L., Teal, V., Kasner, S.E., Messé, S.R., Sehgal, A.R., Kusek, J., DeSalvo, K.B., Cornish-Zirker, D., Cohan, J., Seliger, S.L., Chertow, G.M., Go, A.S. (2011): Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 248–256.
37. Kurella Tamura, M., Muntner, P., Wadley, V., Cushman, M., Zakai, N.A., Bradbury, B.D., Kissela, B., Unverzagt, F., Howard, G., Warnock, D., McClellan, W. (2011): Albuminuria, kidney function, and the incidence of cognitive impairment among adults in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 58, 756-763.
38. Lang, F. (2010): Niere. *In*: Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M. (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 31. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
39. Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W. (2004): *Neuropsychological Assessment*. 4. Ed. New York: Oxford University Press.
40. Mogi, M., Horiuchi, M. (2011): Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. *Cardiol. Res. Pract.* 2011, 306189.
41. Miwa, K., Tanaka, M., Okazaki, S., Furukado, S., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Mochizuki, H., Kitagawa, K. (2014): Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* 82, 1051-1057.
42. Moorhouse, P., Rockwood, K. (2008): Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol.* 7, 246–255.
43. Murray, A.M. (2008): Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 15, 123-32.

44. Murray, A.M., Tupper, D.E., Knopman, D.S., Gilbertson, D.T., Pederson, S.L., Li, S., Smith, G.E., Hochhalter, A.K., Collins, A.J., Kane, R.L. (2006): Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 67, 216-23.
45. National Kidney Foundation (2002): K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 39, S1-266.
46. Nickolas, T.L., Khatri, M., Boden-Albala, B., Kiryluk, K., Luo, X., Gervasi-Franklin, P., Paik, M., Sacco, R.L. (2008): The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 39, 2876–2879.
47. Nulsen, R.S., Yaqoob, M.M., Mahon, A., Stoby-Fields, M., Kelly, M., Varagunam, M. (2008): Prevalence of cognitive impairment in patients attending pre-dialysis clinic. *J. Ren. Care.* 34, 121-126.
48. Reitan, R.M. (1992): Trail Making Test. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
49. Russ, M. (2014): Rey Complex Figure Test. Anleitung für die Anwendung im Frankfurter Neuropsychologischen Testprofil (FNTP). Online-Publikation. http://www.fntp.de/mediapool/80/807841/data/CFT_Scoring.pdf
50. Sajjad, I., Grodstein, F., Kang, J.H., Curhan, G.C., Lin, J. (2012): Kidney dysfunction and cognitive decline in women. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 437-443.
51. Salem, S., Bruck, H., Bahlmann, F.H., Peter, M., Passlick-Deetjen, J., Kretschmer, A., Steppan, S., Volsek, M., Kribben, A., Nierhaus, M., Jankowski, V., Zidek, W., Jankowski, J. (2012): Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am. J. Nephrol.* 35, 31-39.
52. Sasaki, Y., Marioni, R., Kasai, M., Ishii, H., Yamaguchi, S., Meguro, K. (2011): Chronic kidney disease: a risk factor for dementia onset: a population-based study. The Osaki-Tajiri Project. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 1175-1181.
53. Schiffrin, E.L., Lipman, M.L., Mann, J.F. (2007): Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116, 85-97.
54. Segerer, K., Wanner, C. (2014a): Nephrologische Diagnostik. In: Steffel, J., Lüschnner, T. (Hrsg.): Niere und ableitende Harnwege. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

55. Segerer, K., Wanner, C. (2014b): Chronische Niereninsuffizienz (CNI) und Begleiterkrankungen. In: Steffel, J., Lüschnner, T. (Hrsg.): Niere und ableitende Harnwege. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
56. Seidel, U.K., Gronewold, J., Volsek, M., Todica, O., Kribben, A., Bruck, H., Hermann, D.M. (2013): The prevalence, severity, and association with HbA1c and fibrinogen of cognitive impairment in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 85, 693-702.
57. Seidel, U.K., Gronewold, J., Volsek, M., Todica, O., Kribben, A., Bruck, H., Hermann, D.M. (2014): Physical, cognitive and emotional factors contributing to quality of life, functional health and participation in community dwelling in chronic kidney disease. *PLoS One* 9, e91176. Online-Publikation.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091176>
58. Slinin, Y., Paudel, M.L., Ishani, A., Taylor, B.C., Yaffe, K., Murray, A.M., Fink, H.A., Orwoll, E.S., Cummings, S.R., Barrett-Connor, E., Jassal, S., Ensrud, K.E.; Osteoporotic Fractures in Men Study Group (2008): Kidney function and cognitive performance and decline in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56, 2082-2088.
59. Schweda, F., Segerer, K., Wanner, C. (2014): Anatomie und Physiologie der Niere. In: Steffel, J., Lüschnner, T. (Hrsg.): Niere und ableitende Harnwege. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
60. Thomas, C., Thomas L. (2009): Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Dtsch Arztebl* 51-52, 849-854.
61. Thornton, W.L., Shapiro, R.J., Deria, S., Gelb, S., Hill, A. (2007): Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease. *J. Int. Neuropsychol Soc.* 13, 344-353.
62. Touboul, P.J., Hennerici, M.G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Fatar, M., Hernandez Hernandez R., Jaff, M., Kownator, S., Prati, P., Rundek, T., Sitzler, M., Schminke, U., Tardif, J.C., Taylor, A., Vicaut, E., Woo, K.S., Zannad, F., Zureik, M. (2007): Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th European stroke conferences. *Cerebrovasc. Dis.* 23, 75-80.

63. Tsai, C.F., Wang, S.J., Fuh, J.L. (2010): Moderate chronic kidney disease is associated with reduced cognitive performance in midlife women. *Kidney Int.* 78, 605–610.
64. Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G., Blettner, M. (2010): Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing. *Dtsch. Arztebl. Int.* 107, 50–56.
65. Vogels, S.C., Emmelot-Vonk, M.H., Verhaar, H.J., Koek, H.L. (2012): The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review. *Maturitas* 71, 331–336.
66. Wang, F., Zhang, L., Liu, L., Wang, H. (2010): Level of kidney function correlates with cognitive decline. *Am. J. Nephrol.* 32, 117-121.
67. Weng, S.C., Shu, K.H., Tang, Y.J., Sheu, W.H., Tarng, D.C., Wu, M.J., Chen, Y.M., Chuang, Y.W. (2012): Progression of cognitive dysfunction in elderly chronic kidney disease patients in a veteran's institution in central Taiwan: a 3-year longitudinal study. *Intern Med.* 51, 29-35.
68. Yaffe, K., Ackerson, L., Kurella Tamura, M., Le Blanc, P., Kusek, J.W., Sehgal, A.R., Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators (2010): Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58, 338–345.
69. Zehnder, A.E., Bläsi, S., Berres, M., Spiegel, R., Monsch, A.U. (2007): Lack of practice effects on neuropsychological tests as early cognitive markers of Alzheimer disease? *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 22, 416-426.
70. Zhang, Q.L., Rothenbacher, D. (2008): Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 8, 117.

Anhang

A. Tabellen S1-S6

B. Abbildungsverzeichnis

C. Tabellenverzeichnis

D. Abkürzungsverzeichnis

A. Tabellen S1-S6

Tabelle S1 Prädiktoren als Veränderung¹ geschätzter glomerulärer Filtrationsrate und kardiovaskulärer Risikofaktoren für Veränderung der globalen kognitiven Leistung von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert		
	β	95% CI	p
Delta eGFR	-0,09	-0,27 bis 0,09	0,310
Delta Systolischer Blutdruck	-0,03	-0,23 bis 0,16	0,739
Delta HbA1c	0,08	-0,11 bis 0,26	0,419
Delta Gesamtcholesterin	-0,01	-0,18 bis 0,18	0,986
Delta Fibrinogen	-0,10	-0,27 bis 0,08	0,289
Delta IMT	0,11	-0,09 bis 0,31	0,264

β , standardisiertes Regressionsgewicht; CI, Konfidenzintervall; eGFR, geschätzte glomeruläre Funktionsrate; HbA1c, Glykohämoglobin; IMT, Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Communis; p, p-Wert; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit

¹ Veränderung wird hier als Differenz zwischen Follow-up und Baseline-Werten verstanden. In der Tabelle werden die Veränderungswerte als Delta bezeichnet.

Tabelle S2 Baseline-Prädiktoren für Veränderung des Gedächtnisses von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert			Modell 1 Korrigiertes R ² =0,010			Modell 2 Korrigiertes R ² =0,128			Modell 3 Korrigiertes R ² =0,101		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,16	-0,34 bis 0,02	0,086	-0,19	-0,39 bis 0,01	0,051	-0,27	-0,45 bis -0,08	0,006	-0,27	-0,48 bis -0,07	0,009
Geschlecht (m vs. w)	0,03	-0,19 bis 0,26	0,768	0,08	-0,15 bis 0,30	0,515	0,07	-0,15 bis 0,28	0,528	0,01	-0,21 bis 0,22	0,953
Bildung	-0,06	-0,25 bis 0,12	0,492	-0,12	-0,32 bis 0,07	0,210	-0,02	-0,21 bis 0,17	0,825	-0,03	-0,23 bis 0,18	0,803
eGFR	-0,08	-0,27 bis 0,10	0,361	-0,05	-0,23 bis 0,14	0,634	0,01	-0,17 bis 0,18	0,931	0,05	-0,16 bis 0,26	0,607
Systolischer Blutdruck	-0,04	-0,23 bis 0,15	0,670							0,06	-0,13 bis 0,25	0,540
HbA1c	0,01	-0,18 bis 0,19	0,971							-0,06	-0,25 bis 0,13	0,550
Gesamtcholesterin	0,03	-0,16 bis 0,21	0,758							-0,03	-0,23 bis 0,16	0,737
Fibrinogen	-0,01	-0,17 bis 0,17	0,982							-0,05	-0,26 bis 0,16	0,625
IMT	-0,13	-0,37 bis 0,01	0,150									
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK	-0,17	-0,39 bis 0,04	0,117									
BL Gedächtnis	-0,32	-0,49 bis -0,15	<0,001				-0,38	-0,56 bis -0,19	<0,001	-0,41	-0,61 bis -0,22	<0,001

Tabelle S2 Fortsetzung

	Modell 4 Korrigiertes R ² =0,142			Modell 5 Korrigiertes R ² =0,148		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,19	-0,39 bis 0,01	0,067	-0,24	-0,43 bis -0,05	0,012
Geschlecht (m vs. w)	0,15	-0,08 bis 0,38	0,190	0,12	-0,10 bis 0,33	0,304
Bildung	-0,02	-0,21 bis 0,17	0,808	-0,05	-0,24 bis 0,14	0,586
eGFR	-0,01	0,19 bis 0,17	0,904	0,01	-0,16 bis 0,18	0,917
Systolischer Blutdruck						
HbA1c						
Gesamtcholesterin						
Fibrinogen						
IMT	-0,17	-0,38 bis 0,03	0,092			
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK				-0,21	-0,43 bis 0,01	0,060
BL Gedächtnis	-0,40	-0,58 bis -0,21	<0,001	-0,39	-0,57 bis -0,20	<0,001

β, standardisiertes Regressionsgewicht; B, unstandardisiertes Regressionsgewicht; BL, Baseline; CI, Konfidenzintervall; eGFR, geschätzte glomeruläre Funktionsrate; HbA1c, Glykohämoglobin; IMT, Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Communis; KHK, koronare Herzkrankheit; m, männlich; p, p-Wert; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA, transiente ischämische Attacke; w, weiblich

Tabelle S3 Baseline-Prädiktoren für Veränderung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert			Modell 1 Korrigiertes R ² =0,016			Modell 2 Korrigiertes R ² =0,276			Modell 3 Korrigiertes R ² =0,254		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,10	-0,29 bis 0,08	0,276	-0,12	-0,32 bis 0,08	0,231	-0,35	-0,53 bis -0,17	<0,001	-0,36	-0,56 bis -0,17	<0,001
Geschlecht (m vs. w)	0,04	-0,46 bis 0,53	0,880	0,07	-0,43 bis 0,58	0,771	0,04	-0,39 bis 0,46	0,861	-0,04	-0,51 bis 0,43	0,878
Bildung	0,04	-0,19 bis 0,28	0,709	-0,01	-0,21 bis 0,18	0,899	0,01	-0,17 bis 0,17	0,973	-0,01	-0,18 bis 0,18	0,961
eGFR	0,08	0,11 bis 0,26	0,419	0,09	-0,10 bis 0,28	0,341	0,15	-0,01 bis 0,31	0,068	0,19	-0,01 bis 0,38	0,056
Systolischer Blutdruck	-0,10	-0,28 bis 0,09	0,312							0,01	-0,17 bis 0,18	0,963
HbA1c	0,09	-0,10 bis 0,27	0,352							0,03	-0,14 bis 0,21	0,705
Gesamtcholesterin	-0,10	-0,28 bis 0,09	0,307							-0,07	-0,24 bis 0,11	0,474
Fibrinogen	0,01	-0,18 bis 0,19	0,973							0,06	-0,13 bis 0,24	0,554
IMT	-0,12	-0,31 bis 0,07	0,216									
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK	-0,28	-0,75 bis 0,20	0,247									
BL IVG	-0,44	-0,61 bis -0,28	<0,001				-0,59	-0,76 bis -0,42	<0,001	-0,57	-0,75 bis -0,39	<0,001

Tabelle S3 Fortsetzung

	Modell 4 Korrigiertes R ² =0,279			Modell 5 Korrigiertes R ² =0,281		
	β / B	95% CI	p	B or β	95% CI	p
Alter	-0,31	-0,51 bis -0,12	0,002	-0,34	-0,52 bis -0,15	<0,001
Geschlecht (m vs. w)	0,15	-0,32 bis 0,61	0,525	0,10	-0,34 bis 0,54	0,647
Bildung	-0,01	-0,18 bis 0,16	0,921	-0,02	-0,19 bis 0,15	0,831
eGFR	0,13	-0,03 bis 0,30	0,106	0,15	-0,01 bis 0,31	0,070
Systolischer Blutdruck						
HbA1c						
Gesamtcholesterin						
Fibrinogen						
IMT	-0,11	-0,30 bis 0,08	0,257			
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK				-0,28	-0,71 bis 0,15	0,199
BL IVG	-0,59	-0,76 bis -0,41	<0,001	-0,59	-0,76 bis -0,42	<0,001

IVG, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Für Legende siehe Tabelle S2

Tabelle S4 Baseline-Prädiktoren für Veränderung exekutiver Funktionen von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert			Modell 1 Korrigiertes R ² =-0,017			Modell 2 Korrigiertes R ² =0,074			Modell 3 Korrigiertes R ² =0,031		
	β / B	95% CI	P	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,06	-0,25 bis 0,12	0,504	-0,06	-0,26 bis 0,14	0,550	-0,25	-0,47 bis -0,03	0,028	-0,20	-0,44 bis 0,04	0,100
Geschlecht (m vs, w)	-0,03	-0,34 bis 0,27	0,838	-0,03	-0,34 bis 0,28	0,836	-0,05	-0,34 bis 0,25	0,753	-0,07	-0,39 bis 0,25	0,683
Bildung	0,08	-0,11 bis 0,26	0,396	0,05	-0,15 bis 0,25	0,593	0,09	-0,10 bis 0,28	0,358	0,06	-0,14 bis 0,27	0,544
eGFR	0,10	-0,09 bis 0,28	0,294	0,10	-0,09 bis 0,29	0,286	0,19	-0,01 bis 0,38	0,052	0,18	-0,05 bis 0,40	0,119
Systolischer Blutdruck	-0,06	-0,24 bis 0,13	0,562							-0,04	-0,24 bis 0,16	0,670
HbA1c	-0,13	-0,32 bis 0,05	0,161							-0,17	-0,36 bis 0,04	0,112
Gesamtcholesterin	0,07	-0,11 bis 0,26	0,444							0,03	-0,18 bis 0,23	0,802
Fibrinogen	-0,10	-0,29 bis 0,08	0,277							-0,04	-0,25 bis 0,18	0,731
IMT	-0,07	-0,25 bis 0,11	0,456									
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK	-0,10	-0,39 bis 0,20	0,521									
BL exekutive Funktionen	-0,20	-0,38 bis -0,02	0,034				-0,37	-0,59 bis -0,16	0,001	-0,31	-0,54 bis -0,08	0,009

Tabelle S4 Fortsetzung

	Modell 4 Korrigiertes R ² =0,038			Modell 5 Korrigiertes R ² =0,071		
	β / B	95% CI	P	β / B	95% CI	p
Alter	-0,20	-0,45 bis 0,04	0,100	-0,24	-0,46 bis -0,02	0,033
Geschlecht (m vs, w)	-0,05	-0,37 bis 0,26	0,738	-0,02	-0,33 bis 0,28	0,874
Bildung	0,10	-0,09 bis 0,30	0,299	0,08	-0,12 bis 0,27	0,446
eGFR	0,18	-0,01 bis 0,38	0,064	0,19	0,01 bis 0,38	0,050
Systolischer Blutdruck						
HbA1c						
Gesamtcholesterin						
Fibrinogen						
IMT	-0,02	-0,24 bis 0,20	0,866			
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK				-0,12	-0,42 bis 0,18	0,435
BL exekutive Funktionen	-0,30	-0,52 bis -0,08	0,008	-0,38	-0,60 bis -0,17	0,001

Für Legende siehe Tabelle S2

Tabelle S5 Baseline-Prädiktoren für Veränderung der Sprache von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert			Modell 1 Korrigiertes R ² =-0,032			Modell 2 Korrigiertes R ² =0,075			Modell 3 Korrigiertes R ² =-0,035		
	β / B	95% CI	P	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,10	-0,29 bis 0,09	0,300	-0,07	-0,27 bis 0,14	0,519	-0,09	-0,29 bis 0,11	0,381	-0,09	-0,30 bis 0,13	0,419
Geschlecht (m vs. w)	-0,04	-0,15 bis 0,01	0,718	-0,03	-0,27 bis 0,21	0,816	-0,07	-0,31 bis 0,16	0,536	-0,14	-0,39 bis 0,12	0,285
Bildung	0,01	-0,18 bis 0,19	0,952	-0,01	-0,20 bis 0,20	0,968	0,04	-0,16 bis 0,24	0,698	0,05	-0,16 bis 0,26	0,629
eGFR	-0,25	-0,43 bis -0,07	0,008	-0,24	-0,43 bis 0,05	0,012	0,17	-0,36 bis 0,02	0,086	-0,08	-0,30 bis 0,15	0,503
Systolischer Blutdruck	-0,05	-0,25 bis 0,14	0,568							0,06	-0,15 bis 0,26	0,597
HbA1c	0,01	-0,18 bis 0,20	0,896							-0,04	-0,24 bis 0,16	0,710
Gesamtcholesterin	-0,03	-0,22 bis 0,16	0,784							-0,05	-0,25 bis 0,16	0,637
Fibrinogen	0,20	0,01 bis 0,38	0,036							0,13	-0,08 bis 0,35	0,220
IMT	-0,01	-0,20 bis 0,19	0,952									
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK	-0,05	-0,28 bis 0,19	0,688									
BL Sprache	-0,26	-0,44 bis -0,08	0,004				-0,24	-0,44 bis -0,05	0,015	-0,23	-0,44 bis -0,03	0,028

Tabelle S5 Fortsetzung

	Modell 4 Korrigiertes R ² =0,061			Modell 5 Korrigiertes R ² =0,068		
	β / B	95% CI	P	β / B	95% CI	p
Alter	-0,09	-0,30 bis 0,13	0,414	-0,08	-0,28 bis 0,12	0,442
Geschlecht (m vs. w)	-0,09	-0,35 bis 0,17	0,502	-0,07	-0,31 bis 0,18	0,590
Bildung	0,05	-0,15 bis 0,25	0,640	0,03	-0,17 bis 0,23	0,747
eGFR	0,16	-0,36 bis 0,03	0,100	-0,17	-0,36 bis 0,03	0,089
Systolischer Blutdruck						
HbA1c						
Gesamtcholesterin						
Fibrinogen						
IMT	0,02	-0,19 bis 0,24	0,792			
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK				-0,05	-0,30 bis 0,20	0,679
BL Sprache	-0,24	-0,43 bis -0,04	0,018	-0,25	-0,44 bis -0,05	0,014

Für Legende siehe Tabelle S2

Tabelle S6 Baseline-Prädiktoren für Veränderung der Visuokonstruktion von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)

	Unadjustiert			Modell 1 Korrigiertes R ² =-0,007			Modell 2 Korrigiertes R ² =0,520			Modell 3 Korrigiertes R ² =0,511		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,08	-0,26 bis 0,11	0,418	-0,03	-0,24 bis 0,17	0,746	-0,19	-0,33 bis -0,05	0,010	-0,21	-0,36 bis -0,06	0,007
Geschlecht (m vs. w)	0,08	-0,72 bis 0,88	0,850	0,08	-0,73 bis 0,89	0,843	-0,12	-0,68 bis 0,44	0,679	0,01	-0,60 bis 0,62	0,968
Bildung	0,09	-0,10 bis 0,28	0,349	0,09	-0,11 bis 0,29	0,366	0,21	0,07 bis 0,35	0,004	0,21	0,06 bis 0,36	0,006
eGFR	-0,13	-0,32 bis 0,06	0,167	-0,14	-0,33 bis 0,06	0,164	0,05	-0,09 bis 0,18	0,495	0,04	-0,12 bis 0,20	0,587
Systolischer Blutdruck	0,07	-0,12 bis 0,26	0,438							0,04	-0,10 bis 0,18	0,598
HbA1c	-0,07	-0,25 bis 0,12	0,491							-0,02	-0,16 bis 0,12	0,802
Gesamtcholesterin	0,10	-0,09 bis 0,29	0,280							0,04	-0,11 bis 0,18	0,614
Fibrinogen	0,19	0,01 bis 0,38	0,048							0,02	-0,13 bis 0,18	0,772
IMT	-0,10	-0,29 bis 0,09	0,278									
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK	0,08	-0,68 bis 0,85	0,835									
BL Visuokonstruktion	-0,67	-0,81 bis -0,53	<0,001				-0,77	-0,91 bis -0,63	<0,001	-0,76	-0,91 bis -0,61	<0,001

Tabelle S6 Fortsetzung

	Modell 4 Korrigiertes R ² =0,525			Modell 5 Korrigiertes R ² =0,207		
	β / B	95% CI	p	β / B	95% CI	p
Alter	-0,18	-0,33 bis -0,03	0,023	-0,19	-0,33 bis -0,04	0,012
Geschlecht (m vs. w)	-0,01	-0,61 bis 0,59	0,977	-0,09	-0,67 bis 0,49	0,760
Bildung	0,21	0,07 bis 0,35	0,003	0,20	0,06 bis 0,35	0,006
eGFR	0,05	-0,09 bis 0,19	0,457	0,05	-0,09 bis 0,18	0,491
Systolischer Blutdruck						
HbA1c						
Gesamtcholesterin						
Fibrinogen						
IMT	-0,05	-0,20 bis 0,11	0,554			
KHK, Schlaganfall/TIA oder pAVK				-0,11	-0,69 bis 0,47	0,707
BL Visuokonstruktion	-0,77	-0,91 bis -0,63	<0,001	-0,77	-0,92 bis -0,63	<0,001

Für Legende siehe Tabelle S2

B. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Querschnitt durch Niere.....	7
Abbildung 2 Strukturelle Organisation der Niere.....	8
Abbildung 3 Beziehung zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen und kognitiven Defiziten bei chronischer Nierenerkrankung	23
Abbildung 4 Rekrutierungsablauf der NT ^{CVD} -Studie im 2-Jahres-Follow-Up	27
Abbildung 5 Ausprägung kognitiver Bereiche bei Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up.....	46
Abbildung 6 Zusammenhang zwischen der Veränderung der globalen kognitiven Leistung (Follow-up minus Baseline) und den Baseline-Werten für Alter (a), IMT (b) und globale kognitive Leistung (c).....	50

Abbildungsquellen

Abbildung 1

Schweda, F., Segerer, K., Wanner, C. (2014): Anatomie und Physiologie der Niere. In: Steffel, J., Lüschnner, T. (Hrsg.): Niere und ableitende Harnwege. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; S. 7, Abb. 1.2.

Lizenz Nummer: 4104720344286

Abbildung 2

Lang, F. (2010): Niere. In: Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M. (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 31. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; S. 630, Abb. 29.1.

Lizenz Nummer: 4104721007955

C. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stadien chronischer Nierenerkrankung, modifiziert nach Kriterien „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification“	11
Tabelle 2 Merkmale der Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up	39
Tabelle 3 Ergebnisse neuropsychologischer Tests (Rohwerte) der Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up	43
Tabelle 4 z-Werte für globale kognitive Leistung und kognitive Bereiche für Kontrollpatienten und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei Baseline und Follow-up	45
Tabelle 5 Baseline-Prädiktoren für Veränderung globaler kognitiver Leistung von Baseline zu Follow-up in der Gesamtkohorte (N=120)	48

D. Abkürzungsverzeichnis²

3MS:	modifizierte Version von Mini-Mental State Examination
ABI:	Knöchel-Arm-Index (Englisch: ankle-brachial index)
BL:	Baseline
BMI:	Body-Mass-Index
CFT:	Complex Figure Test
CI:	Konfidenzintervall
CKD:	chronische Nierenerkrankung (Englisch: chronic kidney disease)
eGFR:	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Englisch: estimated glomerular filtration rate)
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate (Englisch: glomerular filtration rate)
GKL:	globale kognitive Leistungsfähigkeit
HADS-D:	Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version
HbA1c:	Glukohämoglobulin Typ A1c (Englisch: glycated hemoglobin type A1c)
HDL:	Lipoprotein hoher Dichte (Englisch: high-density lipoprotein)
IMT:	Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Communis (Englisch: intima-media thickness of common carotid artery)
K/DOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHK:	koronare Herzkrankheiten
LDL:	Lipoprotein niederer Dichte (Englisch: low-density lipoprotein)
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MI:	Myokardinfarkt
MMSE:	Mini-Mental State Examination
NT^{CVD}:	New Tools for the Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SD:	Standardabweichung
TIA:	transiente ischämische Attacke
WMS-R:	Wechsler Memory Scale – Revidierte Fassung
TMT:	Trail Making Test
TMT A:	Trail Making Test, Teil A
TMT B:	Trail Making Test, Teil B

² Die in vorliegender Arbeit verwendeten Abkürzungen, die im Duden zu finden sind, werden hier nicht aufgeführt.

FWIT: Farb-Wort-Interferenztest

RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test

Danksagung

Ich danke dem Leiter und allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für vaskuläre Neurologie, Demenz und Altersforschung / NeuroScienceLab für die Möglichkeit, meine Forschungsarbeit in der Arbeitsgruppe zu verwirklichen, für eine gute fachliche und motivationale Unterstützung, für die ansteckende Begeisterung für die Wissenschaft. Ganz besonders möchte ich der leitenden Diplom-Psychologin der Arbeitsgruppe für ihre Unterstützung danken, die für mich bei all meinen Fragen und Unsicherheiten da war. Ich bewundere ihren tiefen Einblick in die wissenschaftlichen Fragestellungen und ihren Fleiß.

Ich danke meiner ganzen Familie für ihre Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer wieder motivierten, weiter zu machen. Zuletzt danke ich meinem Ehemann und meinen beiden Söhnen, die es als selbstverständlich akzeptierten, meine Zeit auch mit meiner wissenschaftlichen Tätigkeit teilen zu müssen.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.